

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1979 - N° 108

**PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE
DE L'HOMME VIVANT
A HAUTE ALTITUDE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 23 Mars 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur Georges GUYON

né le 3 Mai 1951

à LYON 6°

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTÉ DE MÉDECINE
D. E. S. CHRONOLOGIQUE
1880-1900
THÈSE
à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 20 Mars 1901
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par
Monsieur Georges GUYON
le 10 3 Mai 1901

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

- MEDECINE -

U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1979 - N° 108

**PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE
DE L'HOMME VIVANT
A HAUTE ALTITUDE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 23 Mars 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur Georges GUYON

né le 3 Mai 1951

à LYON 6^e

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDICINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1979 - N° 108

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE
DE L'HOMME VIVANT
A HAUTE ALTITUDE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 23 Mars 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur Georges GUYON

né le 3 Mai 1951

à LYON 6^e

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. E. OUDIN
Troisième Vice Président	Mlle A. ECHALLON
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
		Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Professeur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..		Président du conseil d'UER : M. le Professeur R. GUILLET,
		Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur E. COMBET
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur J.F. CIER
Assesseurs : Monsieur le Professeur R. FLANDROIS
Monsieur le Professeur J. MOTIN
Monsieur le Professeur J. COUDERT

A HELENE,

A MES PARENTS,

ce travail représente aussi le vôtre.

A MA SOEUR ET MES FRERES,

et à l'amitié qui nous unit.

A MES BEAUX-PARENTS,

vous avez su m'épauler.

AUX AMIS des associations de santé et de loisirs,

AUX COMPAGNONS DE CORDEE,

A TOUS MES AMIS.

Au Président du Jury :

Monsieur le Professeur J.F. CIER,

Ses qualités pédagogiques et professionnelles ont fait notre admiration et nous ont passionné pour la physiologie.

Qu'il soit remercié de son dévouement et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury.

Aux Membres du Jury :

Monsieur le Professeur R. FLANDROIS,

Il a bien voulu accepter de juger ce travail ; qu'il soit remercié de l'honneur qu'il nous fait.

Monsieur le Professeur J. MOTIN,

Il a bien voulu accepter de juger ce travail ; qu'il soit remercié de l'honneur qu'il nous fait.

Monsieur le Professeur J. COLDERT,

Professeur à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Vous nous avez consacré beaucoup de temps et de patience.

Soyez remercié pour votre dévouement et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I - L'ENVIRONNEMENT DE HAUTE ALTITUDE

- L'hypoxie
- La température
- L'humidité
- Les radiations
- Les bactéries

II - PROCESSUS D'ACCLIMATEMENT A L'HYPOXIE

- 1 - La ventilation et la diffusion pulmonaire
 - 1 - 1 La ventilation
 - 1 - 2 La diffusion pulmonaire
- 2 - L'appareil circulatoire
- 3 - Le sang
 - 3 - 1 L'hémoglobine et l'érythropoïèse
 - 3 - 2 Cinétique de l'érythropoïèse
 - 3 - 3 Haute altitude, hématocrite et âge
 - 3 - 4 L'érythropoïétine
 - 3 - 5 L'absorption intestinale du fer
 - 3 - 6 Courbe de dissociation de l'hémoglobine
 - 3 - 7 Le 2-3 Diphospho-glycérate
 - 3 - 8 Facteurs de la coagulation
- 4 - Diffusion tissulaire et métabolisme cellulaire
- 5 - Puissance aérobie maximale.

III - LE MAL AIGU DES MONTAGNES

- 1 - Manifestations cliniques
 - 1 - 1 Principaux symptômes
 - 1 - 2 Durée
 - 1 - 3 Troubles de la ventilation
 - 1 - 4 Anomalies de la fréquence cardiaque
 - 1 - 5 Pression artérielle systémique
 - 1 - 6 Effets sur le système nerveux central
 - 1 - 7 Manifestations rétinienne
 - 1 - 8 Maux de tête
 - 1 - 9 Perturbations rénales.

- 2 - Physiopathologie
- 3 - Prévention et traitement
 - 3 - 1 Prévention
 - 3 - 2 Traitement
- 4 - Evolution

IV - L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE D'ALTITUDE (HTAP)

- 1 - Introduction
- 2 - Hypertension artérielle pulmonaire chez le fœtus
- 3 - Mécanismes de HTAP d'altitude
 - 3 - 1 Rôle des mastocytes
 - 3 - 2 Rôle de la muscularisation de l'arbre artériel pulmonaire
 - 3 - 3 Autres mécanismes
- 4 - Retentissement cardiaque
- 5 - Reversibilité

V - OEDEME AIGU PULMONAIRE DE HAUTE ALTITUDE (OAPHA)

- 1 - Historique
- 2 - Conditions d'apparition
 - altitude
 - sujets
 - délai d'apparition
 - conditions favorisantes
- 3 - Signes cliniques
- 4 - Examens paracliniques
 - radiographie
 - électrocardiogramme
 - hémodynamique
 - autres examens
- 5 - Formes cliniques
- 6 - Traitement
- 7 - Prévention
- 8 - Pronostic
- 9 - Anatomopathologie
- 10 - Physiopathologie
 - mécanismes à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire

- facteurs favorisants
- mécanismes à l'origine de l'oedème intraalvéolaire.

VI - ASPECTS MORPHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES PROPRES AUX "HIGHLANDERS"

- 1 - Caractéristiques physiques des Indiens Quechuas
- 2 - Caractéristiques ventilatoires
- 3 - Caractéristiques circulatoires
- 4 - Le sang
- 5 - Métabolisme tissulaire
- 6 - Puissance aérobique maximale du highlander (1)

VII - MAL DE MONGE

- 1 - Symptômes
- 2 - Signes cliniques
- 3 - Signes radiologiques
- 4 - Electrocardiogramme
- 5 - Examens biologiques
- 6 - Types cliniques
- 7 - Anatomopathologie
- 8 - Physiopathologie
- 9 - Traitement
- 10 - Répartition géographique
- 11 - La descente à basse altitude.

CONCLUSIONS

(1) "Highlander" : résident des régions très élevées.

INTRODUCTION

Cette thèse est née de deux intérêts :

- Tout d'abord ma passion pour la montagne et la nécessité de mieux connaître la pathologie qui accompagne un séjour en altitude.

- D'autre part il m'a semblé intéressant de regrouper des données assez dispersées et ayant fait l'objet de nombreuses publications.

Tout d'abord j'ai décrit l'environnement climatique auquel le corps humain va devoir s'acclimater.

Pour vivre en haute altitude nous sommes obligés de nous adapter à l'hypoxie et ceci par plusieurs mécanismes que j'ai classés suivant les différentes phases du transport de l'oxygène de la trachée jusqu'à la mitochondrie. Malgré ces réponses physiologiques compensatrices on voit parfois apparaître une pathologie propre à la haute altitude : le Mal Aigu des Montagnes (MAM).

Un certain degré d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se retrouve chez tous les sujets en altitude. Modérée elle correspond à une réponse physiologique normale, par contre lorsqu'elle est excessive elle peut être responsable d'un accident :

L'oedème aigu du poumon de haute altitude (OAPHA) dont les mécanismes physiopathologiques sont très discutés.

Il m'a semblé intéressant d'étudier le natif de haute altitude considéré comme un modèle d'adaptation à l'altitude, afin de savoir s'il présentait une entité physiologique propre.

Enfin j'ai abordé une pathologie propre aux résidents des montagnes d'Amérique du Sud : le mal chronique des montagnes ou Mal de Monge qui serait lié le plus souvent à des réponses adaptatives excessives.

I

L'ENVIRONNEMENT DE HAUTE ALTITUDE

Du fait de l'altitude les paramètres de l'environnement vont être modifiés et vont obliger l'organisme à s'adapter ; de plus, ils vont être responsables d'une pathologie propre à l'altitude.

Par haute altitude je parle des altitudes supérieures à 3 000 m car bien que des signes apparaissent à des altitudes inférieures, les effets de l'altitude ne deviennent vraiment évidents qu'à partir de 3 000 m.

L'HYPOXIE

C'est le paramètre qui va entraîner le plus de modifications biologiques et va être responsable de la majeure partie de la pathologie. Le pourcentage d'oxygène dans l'air ambiant est constant et égale à 20,93 % jusqu'à 110 000 m d'altitude. Par contre la pression atmosphérique baisse avec l'altitude et donc la pression partielle de l'oxygène diminue elle aussi. Au niveau de la mer, la pression partielle de l'oxygène est de 159 mmHg pour une pression atmosphérique de 760 mmHg ; à 3 500 m, la pression atmosphérique est de 493 mmHg et la pression partielle de l'oxygène de 103 mmHg ; à 8 000 m, la pression atmosphérique est de 260 mmHg et la pression partielle de l'oxygène de 52 mmHg.

LA TEMPERATURE

Elle baisse de 1° par 150 mètres mais elle dépend aussi de l'exposition et de la végétation ; elle pourra aggraver la pathologie liée à l'hypoxie. Le vent qui peut être très violent en altitude va accélérer le refroidissement.

L'HUMIDITE

Le degré hygrométrique baisse avec l'altitude du fait de la baisse de la pression atmosphérique et du fait du froid. Cette baisse va avoir un retentissement sur les pertes de chaleur par évaporation et pourra être responsable de déshydratation, une évaporation pulmonaire accrue s'y associant du fait de l'hyperventilation observée en altitude.

LES RADIATIONS

Les radiations solaires (infra-rouge et ultra-violet) augmentent avec l'altitude. Au niveau de la mer le corps absorbe 230 kcal par mètre carré et par heure, soit 270 W/m², alors qu'à 5 790 m, l'absorption est de 350 kcal par mètre carré et par heure, soit 400 W/m².

Les ultra-violets ont un rayonnement qui augmente avec l'altitude et ce d'autant plus que leur longueur d'onde est courte ; de plus, alors que la terre ou la végétation réfléchit 9 à 17 % des radiations, la neige elle, réfléchit 90 % du rayonnement. Ainsi à 5 000 m sur un névé, le rayonnement ultra-violet est 14 fois supérieur à celui du niveau de la mer.

Les radiations ionisantes elles aussi sont d'autant plus importantes que l'altitude est élevée ; ce sont surtout les radiations cosmiques. Selon Baikie en 1970 (11) et Walters et Israel en 1974 (164), l'élévation de la radioactivité ne s'accompagnerait pas d'une augmentation du taux de cancer, ceci du fait de l'hypoxie.

LES BACTERIES

Les bactéries voient leur nombre diminuer avec l'altitude mais les vents dominants et la fréquentation des lieux ont une grande influence sur le nombre des bactéries. Les ultra-violets diminuent la croissance des bactéries.

II

PROCESSUS D'ACCLIMATEMENT

A L'HYPOXIE

D'après la classification de Eagan (1963, 042) l'acclimatement se définit comme la compensation fonctionnelle qui s'établit sur une période de quelques jours à quelques semaines, en réponse aux facteurs de l'environnement propre à la haute altitude. Ceci correspond à l'acclimatement naturel synonyme du terme anglais acclimatization.

Au niveau de la mer le transport de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'à la cellule se fait grâce à une chaîne d'échanges ; au niveau de chaque maillon de cette chaîne il se produit une chute de la pression artérielle de l'oxygène.

Les différents mécanismes de l'acclimatement vont avoir pour but de limiter les chutes de pression au niveau de chaque maillon de la chaîne pour maintenir un gradient de pression nécessaire à la vie cellulaire (cf. schéma 1).

Ces modifications vont concerner :

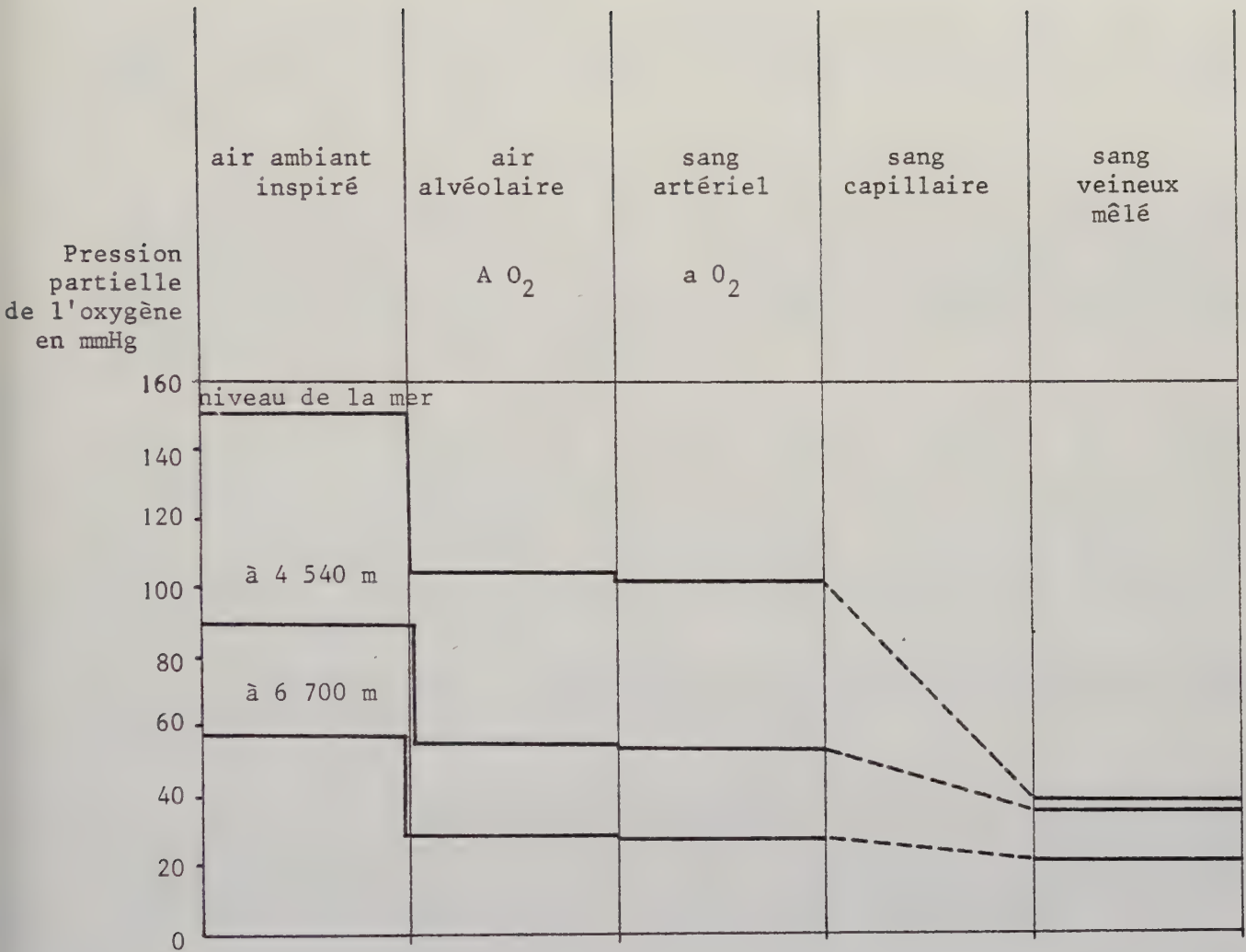
- . la ventilation et la diffusion pulmonaire.
- . l'appareil circulatoire
- . le sang
- . la diffusion tissulaire et le métabolisme cellulaire.

1 - LA VENTILATION ET LA DIFFUSION PULMONAIRE

1.1 - LA VENTILATION

Le premier mécanisme qui ait été observé est l'hyperventilation. Cette hyperventilation va permettre de remplacer beaucoup plus rapidement l'air alvéolaire par de l'air ambiant. HURTADO (1964 a, 079) a calculé qu'au niveau de la mer la moyenne d'air inhalé est de 7.77 l/min contre 9.49 l/min pour les natifs à 4 540 m, ceci ramené en mètre carré de surface corporelle donne respectivement 4.56 et 6.19 l/min/m².

Les natifs de haute altitude hyperventilent de 25 à 35 % de plus que ceux du niveau de la mer. Chez l'arrivant, l'hyperventilation survient dans les heures



Moyenne des gradients de pression de l'oxygène entre l'air ambiant inspiré et le sang veineux chez des natifs du niveau de la mer, chez des natifs de Morococha (4 540 m) et chez des alpinistes à 6 700 m d'altitude.

Graphique établi sur des données de Hurtado (1964 a - 079) et Luft (1972 - 097).

qui suivent et augmente rapidement durant la première semaine. Elle excède celle des natifs de 20 %. Cette différence va en s'amenuisant au cours du séjour.

Cette hyperventilation va permettre de limiter la chute du gradient de pression entre air alvéolaire et air ambiant.

Ainsi à MOROCOCHA (4 540 m - situé dans la Cordillère des Andes, en Bolivie) PIO_2 est de 84 mmHg, le gradient de pression entre oxygène ambiant et alvéolaire étant de 50 mmHg au niveau de la mer donnerait une PAO_2 de 34 mmHg, du fait de l'hyperventilation, elle est de 50 mmHg. $PACO_2$ tombe de 40 à 30 mmHg, du fait de l'hyperventilation.

L'hyperventilation d'altitude résulte d'une augmentation du volume courant, plus que d'une augmentation de la fréquence. Selon WARD (1975, 165) le volume augmenterait à partir de 3 600 m, mais la fréquence respiratoire n'augmenterait de manière significative qu'à partir d'une altitude de 6 000 m. Par contre au cours de l'exercice le volume courant et la fréquence augmentent beaucoup plus qu'au niveau de la mer. Cette augmentation est plus importante chez les arrivants que chez les natifs de haute altitude.

L'hyperventilation initiale des arrivants est due à la stimulation des chémorécepteurs périphériques par l'hypoxie. CUMMING et SEMPLE en 1973 (33) ont observé qu'il était nécessaire lors d'une exposition brusque, que PAO_2 tombe à 55 mmHg pour entraîner une hyperventilation, puis lorsque l'acclimatement a pris place, le seuil se situe alors à 90 mmHg pour PaO_2 . Les natifs de basse altitude qui résident à haute altitude gardent cette grande sensibilité à l'hypoxie plusieurs années ; par contre, les natifs de haute altitude montrent une moindre sensibilité à cette hypoxie.

L'hyperventilation va entraîner une perte excessive de CO_2 et donc une alcalose respiratoire. Pour compenser cette alcalose il y a augmentation de l'excrétion rénale de bicarbonate.

Selon HURTADO (1964 b - 80) il y aurait une augmentation de la sensibilité au CO_2 , ce qu'il montre en faisant inhaler un mélange riche en CO_2 qui augmente la réponse ventilatoire alors que le natif ne présente pas cette sensibilité. Celle-ci apparaîtrait à partir du 1er jour et augmenterait pendant les 8 premiers jours, puis cette sensibilité irait en décroissant insensiblement.

Le fait de naître en altitude entraîne une baisse de la sensibilité aux stimulus hypoxiques et hypercapniques (SORENSEN & SEVERINGHAUSS, 1964 - 155) ; CHIODI 1957 (27).

1 . 2 - LA DIFFUSION PULMONAIRE

Au niveau pulmonaire il existe un gradient entre la pression alvéolaire de l'oxygène (PAO_2) et la pression artérielle (PaO_2) ce gradient est de 5 à 10 mmHg du fait de la barrière anatomique qu'est la membrane alvéolo-capillaire et du fait de shunts physiologiques : ces shunts sont représentés d'une part par les shunts anatomiques de sang veineux des veines bronchiques et d'autre part par la variation du rapport ventilation/perfusion suivant les aires pulmonaires.

Chez le nouvel arrivant en altitude on ne note pas d'amélioration de la

diffusion, celle-ci reste comparable à celle observée au niveau de la mer. Par contre chez le natif de haute altitude, le gradient de pression descend de 10 mm à 2 mmHg à 4 720 m (HOUSTON & RILEY, 1977 - 66) et à 1 mm à 4 250 m (HURTADO, 1964 b - 80).

Chez le visiteur qui reste longtemps en haute altitude on pourrait penser qu'il y ait une amélioration des capacités de diffusion en rapport avec l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire qui permettrait une meilleure perfusion des sommets des poumons et donc une plus grande homogénéité du rapport ventilation/perfusion.

COUDERT à La Paz (3 700 m) n'a pas mis en évidence de modification de la répartition du flux sanguin en fonction de l'hypertension artérielle pulmonaire d'altitude (HTAP). (1976 - 29).

Chez le natif l'amélioration des capacités de diffusion serait due à la conformation de leurs poumons ; en effet, ils montrent une augmentation de leur capacité résiduelle fonctionnelle et de leur volume résiduel, ce qui pourrait augmenter leur surface d'échange alvéolaire.

2 - L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Dès l'arrivée en altitude, il y a une accélération du pouls sans augmentation du volume de l'ondée systolique. Au cours du moindre exercice il y a une tachycardie très importante. Après quelques jours le coeur se ralentit mais le rythme reste supérieur à celui observé au niveau de la mer. Chez le natif le débit cardiaque est identique à celui du niveau de la mer (PENALOZA & coll. 1963 - 125),

Chez le visiteur qui réside longtemps en altitude le débit cardiaque revient progressivement à des valeurs normales.

Au cours de l'exercice le débit cardiaque est de 20 % supérieur à celui engendré par le même exercice au niveau de la mer (LENFANT & SULLIVAN, 1971 - 094).

Le débit cardiaque maximum est donc diminué en altitude et ce, d'autant plus que le séjour en altitude est court.

Ces modifications du débit cardiaque sont le résultat de divers facteurs. Durant les premiers jours, il y a une augmentation de l'activité sympathique reflétée par l'élévation des catécholamines plasmatiques et urinaires (*). L'hypoxie serait responsable d'une diminution de l'ondée systolique par son action dépressive sur le myocarde. La baisse caractéristique du débit cardiaque lors d'un long séjour en altitude permettrait au coeur d'éviter un travail trop important.

Il y a une redistribution de la masse sanguine aux organes vitaux et aux muscles leur permettant de mieux tolérer l'hypoxie.

(*) (CUNNINGHAM, BECKER et KREUZER, 1965 - 34) qui serait responsable de la tachycardie.

Il y a une diminution de la circulation sanguine cutanée chez le natif et le résident (MARTINEAUD et coll., 1969 - 103). De même le flux rénal est diminué (BECKER, SCHILLING & HARVEY, 1957 - 15), mais la filtration glomérulaire est augmentée.

Selon MORET (1971 - 111) le flux coronaire serait diminué de 30 % avec un élargissement de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène. On retrouve ce phénomène dans d'autres cas d'hypoxie chronique. L'hypoxie chronique induit donc une réponse au niveau coronaire bien différente de celle qui est décrite au cours de l'hypoxie aiguë. VOGEL et HARRIS (1967) ont montré qu'une hypoxie aiguë sévère entraînait une vasodilatation coronaire et une augmentation du débit coronaire ainsi qu'une extraction accrue de l'oxygène.

La vascularisation du myocarde est nettement accrue en altitude avec un plus grand nombre de branches intercoronaires.

Le volume sanguin va augmenter de manière significative ; alors qu'il est de 80 ml/kg de poids au niveau de la mer, il va passer à 100 ml/kg de poids chez le résident à 4 500 m (HURTADO, 1964 - 79). Dans la maladie de MONGE il est de 40 % supérieur au volume normal. Cette augmentation n'est pas en rapport avec le volume plasmatique, mais en rapport avec l'augmentation des globules rouges. Cette augmentation apparaît en 1 à 3 semaines. Après retour à basse altitude, le volume revient à la normale en 8 semaines. On observe une réduction du volume plasmatique.

La pression artérielle systémique va elle aussi, montrer des variations. L'hypoxie agit sur la musculature de la média entraînant une vasodilatation artérielle et une baisse de la pression systémique. Cette action sur la média se fait en particulier par diminution de la sensibilité aux agents vaso-presseurs circulants (catécholamines). Au niveau de la circulation pulmonaire il se fait par contre une vasoconstriction à l'origine de l'HTAP observée en altitude.

La pression artérielle est plus basse chez les natifs de haute altitude (Highlanders) que chez ceux du bord de mer (Lowlanders). De même une exposition aiguë entraîne une légère baisse de la pression artérielle. Un séjour de 1 an à haute altitude amène une baisse de la diastolique et de la systolique. PENAZOLA 1971 - 123 a mis en évidence une diminution de 15 mmHg pour la systolique et de 8 mmHg pour la diastolique dans une étude sur des natifs du bord de mer ayant vécu de 2 à 15 ans en altitude. D'après lui, la diminution moins importante de la diastolique serait en rapport avec la polyglobulie qui augmente la viscosité sanguine, et les résistances périphériques. Dans la maladie de Monge où il existe une polyglobulie on observe une hypertension diastolique.

On n'observe pas d'hypertrophie ventriculaire gauche, celle-ci n'apparaît que dans la maladie de Monge.

L'ECG des arrivants en haute altitude peut montrer un axe dévié à droite avec hypertrophie droite, une onde T inversée dans les précordiales droites. Ces deux modifications s'observent également chez les natifs. Par contre on a pu observer uniquement chez les voyageurs en altitude une diminution de l'onde T dans les dérivations gauche (JACKSON & DAVIES, 1960 - 85).

3 - LE SANG

C'est un des mécanismes importants destiné à accroître le transport de

l'oxygène et l'oxygénation tissulaire. Il y a une augmentation du taux d'hémoglobine et une modification de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

3 . 1 - L'HEMOGLOBINE ET L'ERYTHROPOIESE

Dans une expérimentation menée par HURTADO (1964 a - 79) à 0 m et à 4 540 m (MOROCOCHA) les valeurs moyennes observées sont de 46,6 % au niveau de la mer et de 59,5 % à MOROCOCHA pour l'hématocrite ; de 15,6 et de 20,1 g % pour l'hémoglobine ; de 5 100 000 globules rouges contre 6 400 000. MERINO (1950 - 105) pour la même altitude avait des valeurs moyennes de 66,7 % - 22,6 g % et 7 880 000.

Le nombre des globules blancs et des plaquettes reste inchangé. La ponction sternale montre une hyperplasie des éléments de l'érythropoïèse alors que le tissu myéloïde et les mégacaryocytes restent normaux de par leur nombre et leur maturation (HUFF 1951 - 67). Du fait de la polyglobulie le volume sanguin est augmenté avec une réduction du volume plasmatique.

3 . 2 - CINETIQUE DE L'ERYTHROPOIESE

Durant la première semaine il y a une diminution du volume plasmatique qui entraîne une augmentation de 1 à 2 grammes de l'hémoglobine.

La concentration élevée en hémoglobine observée en altitude est maintenue par une production de globules rouges se situant environ 30 % au dessus de la normale. La durée de vie des globules rouges est identique. Après deux heures en altitude l'érythropoïèse est déjà accélérée.

Le turn over du fer est accéléré et atteint un maximum de 0,91 mg/kg de poids/jour (normale : 0,37) en deux semaines. Puis le turn over décroît mais reste élevé après 6 mois, après un an l'équilibre de l'érythropoïèse n'est toujours pas atteint. L'élévation du taux d'hémoglobine (REYNAFARGE, 1964 - 135) est une des composantes de l'acclimatement la plus longue à atteindre sa valeur stable.

La réponse polyglobulique est fonction de l'altitude. Au dessus de 3 600 m la réponse est linéaire jusqu'à l'altitude de 6 000 m où on observe une diminution de la formation des globules rouges et de l'hémoglobine ; en effet lorsque la saturation artérielle en O₂ tombe à 60 % l'activité érythropoïétique décroît. (HURTADO, MERINO & DELGADO, 1945 - 83).

3 . 3 - HAUTE ALTITUDE, HEMATOCRITE ET AGE

WILLEMBURY et MONGE (1972 - 167) ont montré qu'il existait une relation entre l'hématocrite, l'âge des résidents aux altitudes diverses, et l'altitude. Ainsi plus un sujet est âgé et vit en haute altitude, plus son hématocrite sera haut. Ils montrèrent qu'un hématocrite à 75 % s'accompagne presque toujours d'un mal chronique des montagnes. Ce niveau est prévisible à 30 ans à MOROCOCHA (4 540 m) et à 63 ans à CERRO de PASCO (4 330 m). De même il a été observé que les glomérules des corps carotidiens augmentaient avec l'âge et seraient en rapport avec l'aug-

mentation de la sécrétion d'érythropoïétine, soit qu'ils soient eux-mêmes sécrétteurs, soit qu'ils en induisent la sécrétion. (TRAMEZZANI, MORITA, CHIOCCHI, 1971 - 160).

3 . 4 - L'ERYTHROPOIETINE

Sécrétée par le rein elle entraîne une réponse polyglobulique. Son activité augmente dans les deux heures qui suivent l'exposition à l'altitude. L'importance de la stimulation est proportionnelle à l'intensité de l'hypoxie. Après quelques jours il y a une chute à une valeur intermédiaire en rapport avec la remontée de PaO_2 qui suit l'hyperventilation, FAURA (1969-44) & REYNAFARGE (1964 - 135) en firent la démonstration. Ils inoculent des rats avec du plasma provenant d'homme du niveau de la mer, de natif de MOROCOCHA et de visiteurs, 1, 3 et 10 jours après leur arrivée. Ils ne mirent en évidence une activité érythropoïétique chez les visiteurs après 1 jour en altitude.

3 . 5 - L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

Elle est multipliée par 3 ou 4 pendant l'exposition et son maximum est atteint en une semaine. A la descente l'absorption est réduite à la moitié de la normale pendant 3 semaines. L'augmentation observée est en rapport avec la formation accrue d'hémoglobine.

Quand le natif de haute altitude descend on observe une diminution du nombre des globules rouges dont le minimum apparaît en 3 ou 5 semaines et peut atteindre le tiers de la valeur initiale.

3 . 6 - COURBE DE DISSOCIATION DE L'HEMOGLOBINE

BARCROFT a montré que si on porte sur un graphique la quantité d'hémoglobine transformée en oxyhémoglobine par rapport à la quantité totale d'hémoglobine, et cela en fonction de la pression de l'oxygène, la relation n'est pas linéaire mais apparaît comme une courbe en S italique. D'autre part tout en conservant cet aspect en S, la situation de la courbe n'est pas la même en fonction du pH, de PCO_2 et de la température du milieu. La courbe se déplace vers la droite lorsque le pH diminue ou lorsque la température et PCO_2 s'élèvent. Le CO_2 va être hydraté en H_2CO_3 qui est un acide. Ceci favorise la libération de l'oxygène au niveau des tissus et va entraîner une meilleure oxygénation du sang au niveau pulmonaire ; en effet du fait de l'activité métabolique des tissus il y a libération d'acide lactique, de CO_2 et de H_2CO_3 ainsi qu'une augmentation de la température locale ; alors qu'au niveau pulmonaire il y a un certain refroidissement, une libération de CO_2 , l'ensemble de ces mécanismes constitue l'effet BOHR.

La position de la courbe est donnée par la pression partielle de l'oxygène dans le plasma associé à une saturation en oxygène du sang de 50 % à 37° C et à un pH de 7,4 pour une PCO_2 de 40 mmHg. Cette pression partielle est appelée P 50.

BARCROFT (1925 - 12) suggéra qu'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène serait un facteur important d'acclimatement.

KEYS, HALL et BARRON (1936 - 90) montrèrent au contraire qu'il y avait une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en altitude. L'augmentation de la P 50 et le déplacement de la courbe de dissociation vers la droite permet une meilleure diffusion de l'oxygène vers les tissus.

Cette position de la courbe va faciliter la libération de l'oxygène au niveau tissulaire.

La quantité d'oxygène qui diffuse du sang vers les mitochondries est fonction du gradient de pression existant entre ces 2 zones. Au niveau des mitochondries la PO₂ se situerait à environ 1 mmHg, la pression partielle d'O₂ dans les capillaires déterminerait donc le taux de diffusion de l'oxygène. Le déplacement de la courbe vers la droite permet une libération de l'oxygène tout au long des capillaires sous une pression partielle satisfaisante malgré une plus faible pression partielle de l'oxygène du sang capillaire.

LENFANT & SULLIVAN (1971 - 94) ont montré qu'un tel avantage est fonction de l'altitude ; jusqu'à 3 500 m l'avantage est certain mais à des altitudes supérieures il est minime du fait d'une moins bonne oxygénation pulmonaire. Chez le nouvel arrivant par contre l'hyperventilation qui élève sa PO₂ augmente les avantages qu'il tire du déplacement progressif de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite.

3 . 7 - LE 2-3 DIPHOSPHO-GLYCERATE

L'aspect de la courbe de dissociation de l'hémoglobine est lié à la structure de la molécule d'hémoglobine. Le 2-3 diphospho-glycérate avait été décrit par GREENWALD comme un constituant des globules rouges. BENESCH (1967 - 16), CHANUTIN & CURNISH (1967 - 26) ont démontré son rôle dans la régulation de l'affinité de l'hémoglobine par l'oxygène. Il est synthétisé par la voie de la glycolyse anaérobie et chaque érythrocyte en contient 15 micromolécules/gramme d'hémoglobine. Il est capable de pénétrer au cœur de la molécule d'hémoglobine sous forme désoxy entre les deux chaînes bêtas en se liant à chacune d'elles (FINCH & LENFANT, 1972 - 45). Cette stabilisation de la forme désoxy de l'hémoglobine va favoriser la libération d'oxygène. Lorsque la désoxyhémoglobine augmente il y a une augmentation de la glycolyse érythrocytaire entraînant une élévation du 2-3 diphosphoglycérate et donc de l'oxygène disponible.

LENFANT, TORANCE & REYNAFARGE (1971 - 95) ont montré une augmentation du 2-3 DPG chez les hommes vivant en altitude, ils étudièrent la courbe de dissociation et la teneur en 2-3 DPG chez des sujets avant, pendant et après un séjour de 4 jours en altitude, certains étant maintenus en état d'acidose par injection d'acétazolamide.

Les sujets maintenus en acidose ne présentèrent ni déviation de la courbe, ni augmentation de 2-3 DPG ; à l'opposé des autres qui montrèrent un déplacement rapide de leur courbe et une augmentation du 2-3 DPG, probablement en rapport avec l'élévation du pH qui suit l'exposition à l'altitude. Après 15 heures la P 50 et le 2-3 DPG ont déjà atteint 50 % de leur variation.

3 . 8 - FACTEURS DE LA COAGULATION

Le nombre important de phlébites observées en haute altitude (SINGH & CHOAN - 1972 - 151), de même que l'aspect histologique observé lors d'oedèmes aigus pulmonaires de haute altitude montrant des thrombus de fibrine dans les capillaires et les artères pulmonaires, ont fait suspecter des troubles de la coagulation en rapport avec l'altitude.

On a pu mettre en évidence une élévation de trois facteurs : le facteur 3 plaquettaire ou thromboplastinogénase, le facteur 5 ou accélélerine et le facteur 8 ou thromboplastinogène (antihémophilique A).

De même on a pu montrer une augmentation de l'adhésivité des plaquettes qui pourrait être due à l'élévation des catécholamines. L'augmentation concomitante du facteur 3 favorise l'aggrégation plaquettaire.

L'élévation de l'hématocrite va entraîner une augmentation de la viscosité sanguine et donc un ralentissement circulatoire qui va favoriser la thrombose. L'augmentation du nombre d'érythrocytes s'accompagne d'une élévation de l'ADP qui pourrait se fixer au niveau pulmonaire et favoriser la formation de petits thrombus (SINGH & CHOHAN - 1972 a - 151 et 1972 b - 152).

4 - DIFFUSION TISSULAIRE ET METABOLISME CELLULAIRE

C'est le dernier échelon de l'acclimatement respiratoire à l'altitude. Au niveau de la mer il y a un gradient de pression de 30 mmHg entre le sang veineux capillaire et le voisinage de la mitochondrie. LUFT (1972 - 97) a également montré lors de travaux sur la mitochondrie que leur PO₂ critique se situe entre 1 et 3 mmHg. Une chute de pression de 10 à 15 mmHg dans les capillaires pourrait être fatale si différents mécanismes n'étaient pas mis en place.

Tout d'abord il y a une augmentation de la densité capillaire ce qui va réduire la distance entre le capillaire et la cellule. Cette augmentation de la densité vasculaire a été mise en évidence au niveau du cortex cérébral (DIEMER & HENN - 1965 - 38), des muscles squelettiques (VALDIVIA - 1958 - 161), du myocarde (CASSIN, GILBERT & JOHNSON - 1966 - 23).

D'autre part il y a augmentation de la concentration en myoglobine qui va faciliter la diffusion tissulaire et constituer un réservoir d'oxygène. HURTA-DO, 1937 - 84 a montré que le taux de myoglobine était augmenté chez le chien en altitude, REYNAFARGE (1962 - 134) l'a montré chez l'homme ; alors que chez des jeunes du niveau de la mer la concentration en myoglobine est de 6,07 mg/g de muscle, chez des jeunes vivant à 4 330 m elle est de 7,03 mg/g.

WITTEMBERG a découvert que la myoglobine cellulaire permettait un transport six fois plus rapide que le flux normal de l'oxygène à travers la cellule (1966 - 174).

Selon OU & TENNAY (1970 - 118) il y aurait une augmentation de 40 % du nombre des mitochondries par cellule à 4 250 m d'altitude, la taille des mitochondries restant la même. Par contre KEARNEY (1976) utilisant la méthode de WEIBEL sur des coeurs de cobayes et de lapins ne mit pas en évidence de différence quant au

nombre et au volume des mitochondries.

Cette différence dans les résultats semble liée à une différence de technique ; OU & TENNAY utilisent la méthode de centrifugation. Par cette méthode ils ont pu compter d'autres constituants cellulaires comme les lysosomes. Il serait possible également qu'il y ait une multiplication cellulaire entraînant une plus grande densité de cellules plus petites mais gardant le même équipement mitochondrial et enzymatique. HARRIS (1944) a montré une augmentation de la succinoxydase ce qui irait dans le sens d'une plus grande densité cellulaire si l'équipement mitochondrial et enzymatique de chaque cellule reste identique.

CUNNINGHAM et MAGEL (1970 - 35) ont montré que la production de lactate après un exercice violent était inférieure de 41 % par rapport à la normale après 4 jours à 2 300 m et de 51 % après 22 jours REYNAFARFE & VELASQUEZ (1966 - 139) firent la même constatation chez les natifs.

Les études sur les modifications de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme cellulaire, lors de l'exposition à l'altitude, ont surtout porté sur le myocarde.

L'hypoxie limite les fonctions de la chaîne respiratoire, ce qui va entraîner à l'autre bout de la chaîne une réduction de l'entrée de l'hydrogène dans le cycle respiratoire. Il y a donc une limitation de la décarboxylation oxydative du pyruvate dont la concentration augmente.

Il y a une baisse de la phosphorylation oxydative ; ceci entraîne une augmentation de l'ADP avec chute de l'ATP.

La phosphofructokinase voit son activité augmenter du fait d'une levée d'inhibition liée à la chute de l'ATP avec montée de l'ADP et de l'AMP. La phosphofructokinase transforme le fructose-6-phosphate en fructose-1-6-diphosphate.

Ainsi l'hypoxie stimule la glycolyse.

BARRIE et HARRIS (1976 - 14) ont étudié les enzymes mitochondriales chez des cobayes placés sous une pression atmosphérique de 400 mmHg pendant 14 jours ; les valeurs relevées sont comparées à celles d'un lot de témoin. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'activité de la succinate déshydrogénase, de la NADH oxydase, de la glycéro-3-phosphate déshydrogénase.

Ils ont également étudié les enzymes de la glycolyse. Les cobayes sont placés sous une pression de 400 mmHg pendant 28 jours. Le cœur droit et le cœur gauche sont étudiés séparément et comparés à deux lots de témoins : le premier lot est représenté par des cobayes gardés en atmosphère normoxique, l'autre par des cobayes mis à la diète et placés sous une pression atmosphérique de 400 mmHg. Ceci a pour but d'éviter les interférences liées à l'hypertrophie ventriculaire droite observée chez les animaux hypoxiques. L'activité enzymatique mesurée sur le ventricule gauche et comparée aux deux lots de témoins montre une augmentation de l'activité de l'hexokinase, de l'aldolase, de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et de la phosphoglycérate kinase. L'hypoxie est seule responsable de l'augmentation d'activité de ces quatre enzymes.

5 - PUISSANCE AEROBIQUE MAXIMALE

Elle est déterminée par la mesure de la consommation maximale d'oxygène par minute ($\dot{V}O_{2max}$).

CERRETELLI lors de l'expédition Italienne sur l'Everest a fait une étude portant sur 36 Italiens et 21 Sherpas de 18 à 35 ans d'âge. Les mesures ont été faites au niveau de la mer et au camp de base à 5 350 m d'altitude chez des sujets ayant fait des escalades jusqu'à 6 500 m.

Ces travaux ont montré une réduction de $\dot{V}O_{2max}$, les valeurs moyennes étant de :

- $45,26 \pm 8,58$ ml/kg/min à 0 m chez les lowlanders (LL)
- $34,42 \pm 6,67$ ml/kg/min à 5 350 m chez LL
- $43,1 \pm 9,16$ ml/kg/min à 0 m chez les highlanders (HL)
- $39,7 \pm 7,10$ ml/kg/min à 5 350 m chez les HL.

Le Sherpa a une $\dot{V}O_{2max}$ plus élevée que le sujet acclimaté. Des études faites sur le Sherpa au niveau de la mer ont montré que la réduction de $\dot{V}O_{2max}$ par l'effet de la haute altitude est proportionnellement la même que chez le sujet d'acclimatation récente.

La réduction de $\dot{V}O_{2max}$ est de 30 % à 5 350 m par rapport à $\dot{V}O_{2max}$ du niveau de la mer (cf. schéma 2). Cette réduction est due en grande partie à la chute de la fréquence cardiaque maximale.

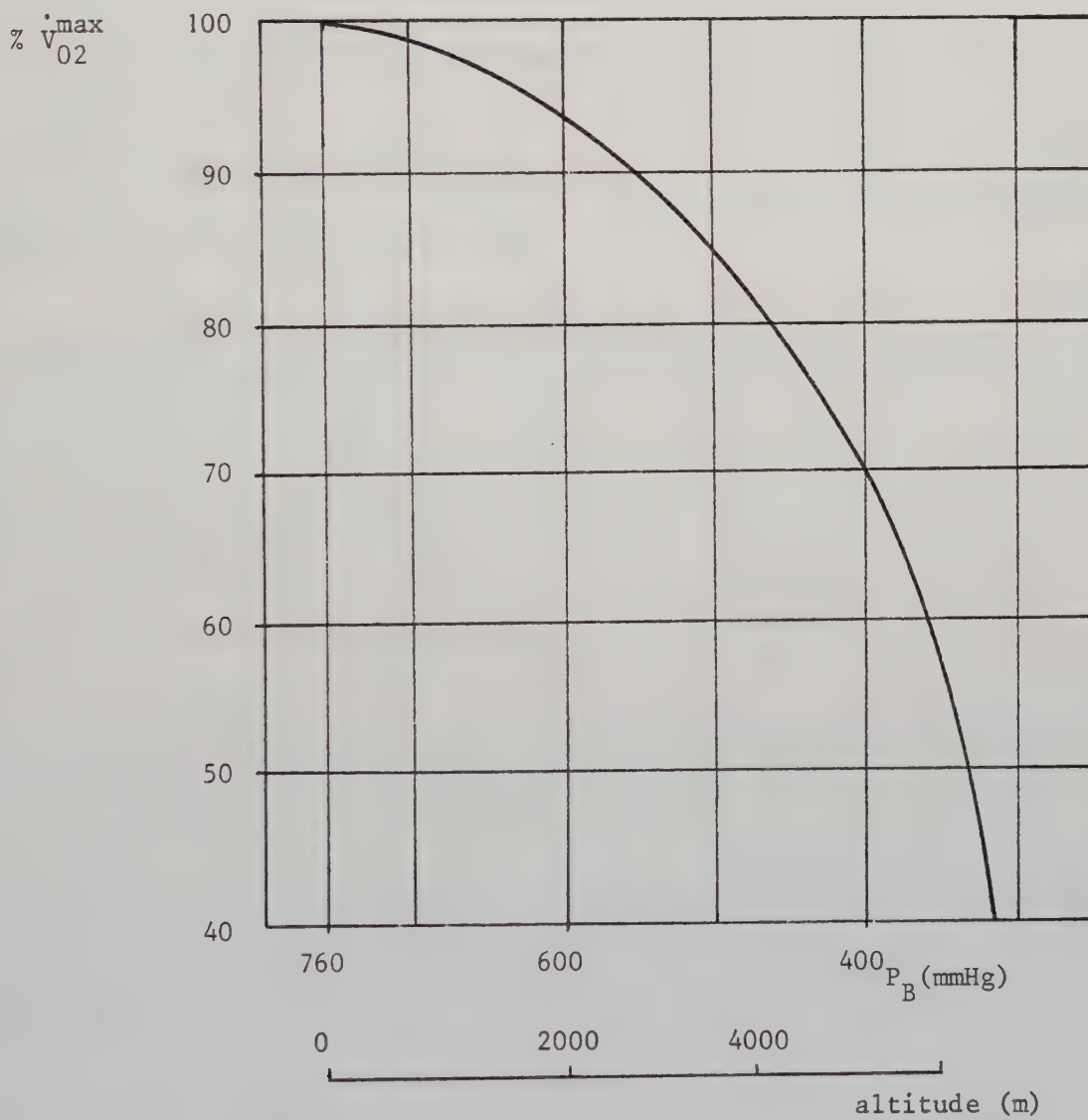
Le rendement musculaire ne subit pas de modification au cours de l'acclimatement.

Après retour au niveau de la mer $\dot{V}O_{2max}$ est pratiquement inchangée (+ 5 %) malgré une concentration supérieure en hémoglobine.

(références : CERRETELLI & MARGARIA 1961 - 25
 CERRETELLI 1976 - 24
 PASQUIS, LEFRANCOIS & GAUTIER 1976 - 122)

Consommation maximale d'oxygène, exprimée en pourcentage de la valeur observée au niveau de la mer ($\% \dot{V}_{O_2}^{max}$), en fonction de l'altitude et de la pression barométrique.

(CERRETELLI 1976)



III

LE MAL AIGU DES MONTAGNES

Les moyens de transport modernes permettent à des voyageurs de plus en plus nombreux d'atteindre des régions très élevées de façon rapide. Au PEROU par exemple, il est possible, par le train ou en automobile d'accéder à un col situé à 5 000 m d'altitude en quatre heures. Dans ces conditions il est impossible d'obtenir un acclimatement progressif; de plus il a été nécessaire d'employer des hommes pour travailler à ces altitudes. Ainsi est apparu toute une pathologie jusqu'alors mal connue. Pratiquement tout le monde présente des troubles entre 3 000 m et 5 000 m d'altitude. La raréfaction de l'oxygène va entraîner une hyperventilation qui pourra se traduire par une sensation de suffocation ; de même il y aura une tachycardie qui pourra se manifester par des palpitations et seront aggravées par l'exercice physique.

Il survient surtout chez les sujets mal acclimatés où l'exposition a été rapide. Il survient à des altitudes variables parfois à partir de 2 000 m mais en général au-dessus de 3 000 m.

1 - MANIFESTATIONS CLINIQUES

1 . 1 - PRINCIPAUX SYMPTOMES

Le symptôme le plus habituel consiste en maux de tête dont l'intensité est variable allant d'une simple sensation désagréable avec vertiges, au mal de tête rebelle empêchant toute activité. De même le sujet pourra éprouver une sensation de lassitude, d'assoupissement, une anorexie, une impression de malaise, une dyspnée d'effort, des difficultés de concentration, des vertiges, une insomnie, une tachycardie avec parfois des palpitations, une toux sèche, des douleurs dans la poitrine. Chez l'enfant on pourra observer des nausées et même des vomissements. On pourra aussi observer un oedème des pieds et des jambes et plus discrètement des mains. En cours d'ascension on note fréquemment une sensation de froid avec pâleur de la face et une cyanose des lèvres et des ongles.

1 . 2 - DUREE

Les troubles invalidants sont en général courts. D'après l'étude de SINGH (1969 - 153) portant sur 1 925 hommes de 18 à 53 ans entre 3 350 et 5 500 m, la première phase au cours de laquelle les sujets présentaient des symptômes impor-

tants ne durerait que de 2 à 5 jours mais la récupération complète demanderait beaucoup plus de temps et pourrait persister pendant tout le séjour. Les grandes variations individuelles pourraient être liées à des capacités d'acclimatement très variables et les symptômes seraient donc en relation avec une baisse de PaO_2 , pour d'autres auteurs elles seraient en rapport avec une redistribution de la masse sanguine.

1 . 3 - TROUBLES DE LA VENTILATION

Le sujet qui est indemne de mal des montagnes et d'oedème pulmonaire présente un rythme respiratoire normal ou très peu accéléré malgré la baisse de la pression d'oxygène. Par contre le volume/min est augmenté même si le sujet est au repos .

D'après HURTADO il serait à 0 m de 4,56 l/min/m² de surface corporelle et à 4 540 m de 6,19 l/min/m².

Il y a donc augmentation du volume courant.

Par contre une augmentation importante du rythme semble associé au mal aigu des montagnes. Cette tachypnée semble être en relation avec un certain état de congestion pulmonaire.

SINGH observe que les sujets présentant un mal aigu des montagnes ont une fréquence respiratoire relativement normale les deux premiers jours mais qui augmente et atteint environ 24/min le troisième jour. Cette accélération n'est pas apparente chez les sujets traités au Furosemide (Lasilix). La tachypnée serait donc due à un oedème pulmonaire infraclinique et à l'augmentation du volume sanguin. Deux à trois jours après l'arrivée, le volume sanguin pulmonaire serait augmenté de 80 %, selon SINGH (1969 - 153). On peut alors observer un crépitements des bases et même un oedème pulmonaire. L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire et l'augmentation du volume sanguin pulmonaire sont liées à la réduction du volume circulant périphérique qui survient de façon brusque le premier jour et qui continue de diminuer durant 2 à 3 jours. Il survient une contraction des veines périphériques dès l'exposition et cette veino-constriction va persister durant 5 à 6 jours. De plus le froid pourra accentuer cette redistribution sanguine du fait de la fermeture des sphincters précapillaires cutanés.

Les difficultés respiratoires sont aggravées par la position allongée. Pendant le sommeil la respiration devient irrégulière et une respiration de Cheyne Stokes peut apparaître transitoirement. Ce type de respiration peut se manifester vers 2 200 m et presque tous les sujets le présentent à 4 000 m. Cette respiration de Cheyne Stokes survient le plus souvent la nuit. Elle est rarement continue et ne dure que de quelques minutes à quelques heures. Chez certains elle pourra n'apparaître que une ou deux fois par semaine. Quand elle survient dans la journée elle ne semble pas en rapport avec l'effort ou le repos. Le sujet se réveille parfois durant la nuit avec une sensation de suffocation ou une douleur dans la poitrine.

Un effort physique, même léger, pourra entraîner une dyspnée importante nécessitant une période de récupération longue même après que la détresse respiratoire ait cessé.

Presque tous les alpinistes souffrent d'une toux d'irritation due au faible degré hygrométrique de l'air (qui entraîne une irritation et une inflammation de toutes

les voies aériennes).

1 . 4 - ANOMALIES DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

Dès l'arrivée en altitude on observe une accélération du pouls sans augmentation du volume de l'ondée systolique.

Le moindre exercice physique entraîne une accélération importante et un repos prolongé est nécessaire pour retrouver le rythme initial. Le rythme maximal de repos survient aux environs du 2^e jour puis revient graduellement à un niveau plus bas restant toujours plus élevé qu'au niveau de la mer, même après un séjour d'un mois et plus.

Lorsqu'apparaît un mal aigu des montagnes SINGH (1969 - 153) a observé deux types de réactions cardiaques : chez la majorité il a trouvé un rythme lent dont la moyenne est de 66, mais aussi un groupe au rythme rapide à 100 pulsations/minute et plus.

Lorsque les signes disparaissent le rythme revient à 80 pulsations. L'association d'un rythme lent et d'une hypotension entraîne des vertiges. S'il s'y associe une respiration de Cheyne Stokes on peut observer une perte de conscience.

KELLOG (1964 - 83) aboutit aux mêmes conclusions et il rapporte cette différence au degré d'entraînement des sujets avant leur séjour en haute altitude.

1 . 5 - PRESSION ARTERIELLE SYSTEMIQUE

Après un long séjour en altitude il y a une baisse de la pression systémique. Une exposition brutale entraîne de même une légère baisse de la pression artérielle de l'ordre de 5 mmHg à 3 000 m après 36 heures en altitude. SIME rapporte une baisse de 15 mmHg à 4 540 m. La pression pourrait jouer un rôle dans le mal aigu des montagnes.

1 . 6 - EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les premières nuits le sommeil est souvent difficile avec de fréquentes périodes de veilles et très souvent des rêves étranges. Le symptôme le plus fréquent est représenté par les céphalées ; on observe aussi une réduction des capacités de décisions, des troubles de la mémoire. S'y associe des perturbations de l'humeur. Le sujet devient irritable avec parfois une tendance dépressive. On observe également des troubles du comportement avec des troubles psychiques importants. Pourront s'y ajouter des troubles de la vision et de l'audition, des vertiges. L'anorexie est très fréquente et peut entraîner des pertes de poids rapides de l'ordre de 3 à 6 kg en 2 à 4 semaines.

Ces manifestations surtout à très haute altitude, pourront être beaucoup plus importantes avec des hallucinations ou un tableau neurologique grave avec

stupeur, paralysie d'un nerf crânien ou paralysie plus diffuse, des troubles de la conscience avec parfois véritable coma (SINGH, 1969 - 153). Ces manifestations importantes sont relativement rares.

L'origine de ces manifestations est très discutée. D'origine purement hypoxique pour les uns, elles seraient liées à un oedème cérébral pour les autres. En fait il semble bien que les deux mécanismes rentrent en jeu.

1 . 7 - MANIFESTATIONS RETINIENNES

En général elles sont asymptomatiques. Elles ne sont pas directement en relation avec la rapidité de l'ascension ni avec l'existence d'un mal aigu des montagnes sévère.

D'après les travaux de SCHUMACHER et PETAJEAN (1975 - 145), 36 % des alpinistes à 4 300 m présenteraient une hémorragie rétinienne.

Plus récemment, RENNIE et MORRISSEY (1975 - 131) ont étudié des photographies de fond d'oeil de 15 alpinistes et 9 sherpas d'une expédition américaine au DHAULAGIRI au NEPAL (8 170 m). Les clichés étaient pris à 5 880 m au retour de l'expédition. Le tiers des alpinistes présentaient des hémorragies rétinienues, les Sherpas eux, en étaient indemnes.

Chez tous les arrivants on observe une hyperhémie autour du disque optique, une tortuosité veineuse et artérielle avec augmentation de leur diamètre. Les hémorragies rétinienues surviennent en général au dessus de 5 300 m et sont le plus souvent localisées à la papille respectant le macula. Elles peuvent revêtir tous les types et être diffuses, ponctuées, confluentes ou en flammèches ; elles peuvent s'étendre au corps vitré. Elles sont rares au niveau de la macula, lorsqu'elles y apparaissent elles sont isolées ou associées à une hémorragie diffuse du pôle postérieur de la papille.

Selon SCHLUTS et SWAN (1975 - 144) il y aurait une augmentation rapide de la pression intra-crânienne ce qui entraînerait une effusion de LCR dans la gaine du nerf optique ce qui a pour conséquence une compression de la veine centrale de la rétine. Il s'en suit une réduction du drainage veineux oculaire entraînant une distension veineuse et une suffusion hémorragique. Ces hémorragies se résorbent spontanément sans atteinte de l'acuité visuelle, après la descente à basse altitude. Le sujet qui a déjà présenté des hémorragies est exposé à des rechutes au cours d'un nouveau séjour en altitude.

1 . 8 - MAUX DE TETE

C'est le symptôme le plus souvent ressenti par l'arrivant, en haute altitude. Des céphalées violentes peuvent survenir sans être accompagnées des symptômes du mal aigu des montagnes. Des examens ophtalmoscopiques au cours des céphalées n'ont pas montré d'anomalie. L'oxygénothérapie est peu efficace contre les céphalées qui semblent en rapport avec un certain degré d'oedème cérébral.

1 . 9 - PERTURBATIONS RENALES

En général, l'arrivée en haute altitude s'accompagne d'une polyurie, par contre SINGH (1969 - 153) a observé une oligurie de quelques jours chez certains sujets qui présentaient beaucoup plus souvent un mal aigu des montagnes. L'oligurie et l'hypoxie sévère s'accompagnent d'une baisse de l'excrétion sodée comme l'ont montré FRANKLIN, Mc GEE et ULMANN (1951 - 48).

2 - PHYSIOPATHOLOGIE

Tous les symptômes hormis la tachycardie et l'hyperventilation ont pour cause une perturbation au niveau du système nerveux central. Ces perturbations sont très discutées et ont donné lieu à de nombreuses interprétations.

Pour certains, le mal aigu fait suite à l'alcalose respiratoire due à l'hyperventilation et qui est compensée par l'excrétion urinaire de bicarbonate. Par contre de nombreuses expérimentations n'ont jamais révélé d'urine alcaline. Selon WARD (1975), l'excrétion urinaire de bicarbonate serait masquée par la cétonurie due à l'anorexie et à la perte de poids. En fait, l'alcalose respiratoire serait une étape précoce de l'acclimatement.

Pour VON MURALT (1966 - 113) le mal aigu des montagnes représente un mode d'adaptation contre l'hypoxie qui se manifeste par une augmentation de l'excitabilité du système nerveux central.

Il fit une expérimentation sur des sujets à leur arrivée à la station du Jungfrauoch (3 450 m) et mit en évidence une baisse de 20 à 40 % du seuil d'excitation par des stimuli tel que le toucher, la lumière, le goût, la douleur. De même les réflexes rotuliens et pupillaires ont un seuil abaissé, une réponse plus rapide et plus importante. L'administration d'oxygène fait disparaître tous ces signes.

Pour SINGH (1969 - 153), la montée en altitude s'accompagne d'une hyper-sécrétion d'adrénaline et de vasopressine qui, associée à l'hypoxie, entraîne une baisse du flux sanguin cutané et une augmentation du volume sanguin pulmonaire responsable d'un oedème pulmonaire infraclinique. Cette rétention pulmonaire prédispose à l'oligurie. Un oedème cérébral se développe du fait de l'oligurie et de la rétention sodée qui va augmenter la perméabilité capillaire. L'oedème cérébral va alors entraîner une élévation de la pression du LCR.

Les travaux de DURAND, MARC VERGNES et COUDERT (1972 - 40) à La Paz et de SEVERINGHAUSS (1966 b - 148) au Barcroft Institut en Californie ont permis de mieux connaître la circulation sanguine cérébrale par comparaison entre les résidents et les visiteurs en altitude.

Le résident d'altitude

MARC VERGNES et DURAND (1976 - 100) ont étudié le débit sanguin et la consommation d'O₂ du cerveau, l'hématocrite et le temps moyen de transit cérébral,

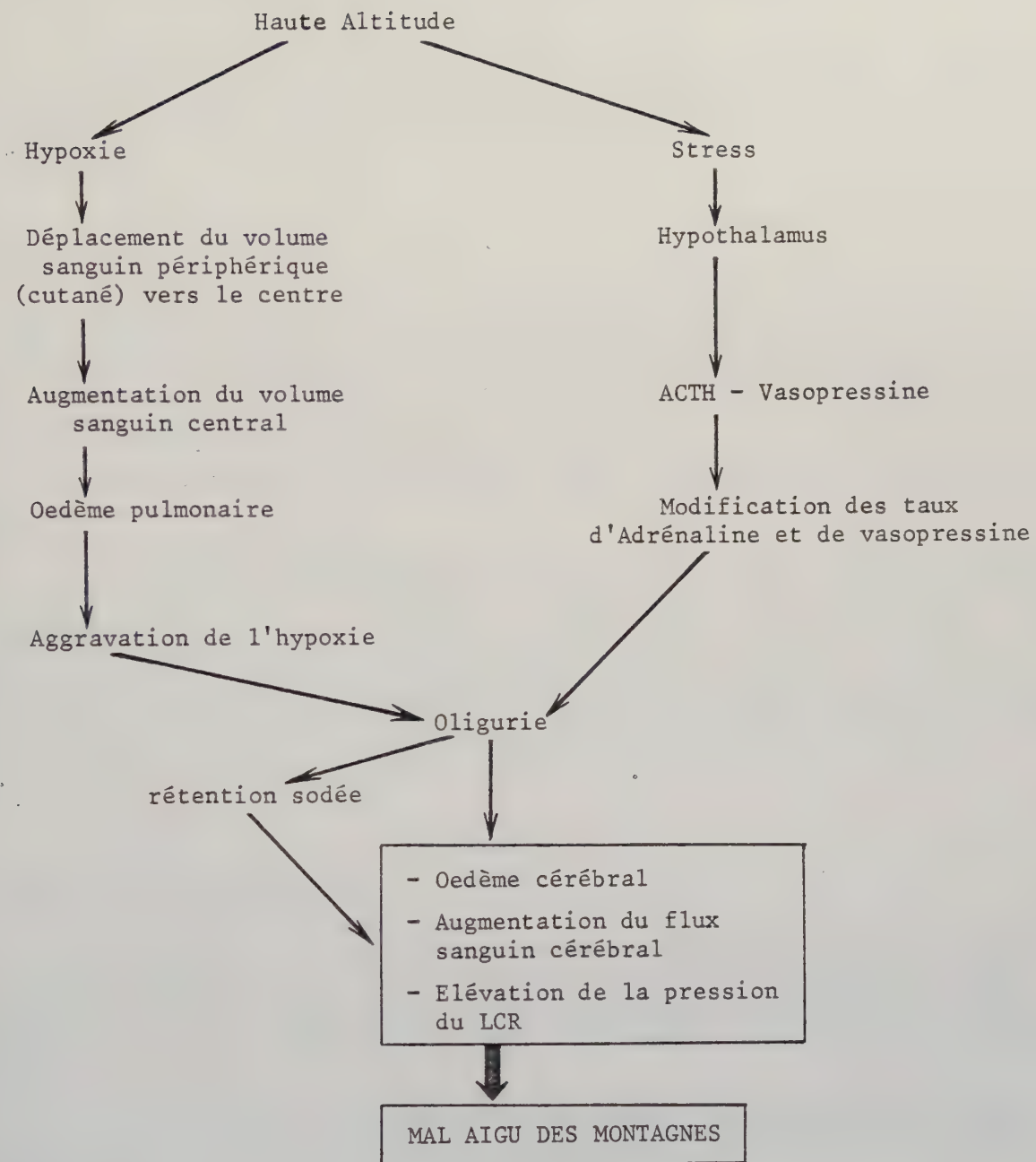


Schéma de la physiopathologie du mal aigu des montagnes
d'après la théorie de SINGH (1969 - 153).

l'équilibre acido basique du LCR et les réponses hémodynamiques aux changements aigus de PaO₂ et PaCO₂.

Chez le résident, PaCO₂ et PaO₂ ne se situent qu'à 65 % et 74 % des valeurs normales. Le débit sanguin cérébral est lui diminué de 20 %. La différence artérioveineuse cérébrale en oxygène est augmentée de 36 % de telle sorte que la consommation d'O₂ du cerveau serait augmentée de 8 %, cette valeur n'étant pas significative.

Lorsque l'hématocrite passe de 44 à 51 % le temps de transit augmente de 18 %.

Les mesures de la pression partielle des gaz du LCR cisternal et lombaire ont montré des valeurs normales quant à l'équilibre acido basique, il faut noter tout d'abord une différence entre le LCR cisternal et lombaire. Par rapport au LCR cisternal, le LCR lombaire a une PO₂ plus basse, une PCO₂ augmentée et une pH plus acide. Le taux de bicarbonate reste identique.

Les PO₂ et PCO₂ du LCR sont nettement abaissées chez le résident d'altitude, mais le pH est normal.

Les réponses hémodynamiques aux changements aigus de PO₂ et PaCO₂ ont été étudiées en examinant la différence artérioveineuse ; la consommation cérébrale en oxygène étant toujours sensiblement constante et fonction des débits sanguins et de la différence artério veineuse, toute variation de l'un entraîne une variation inverse de l'autre. Le résident présente à PaCO₂ égale un débit cérébral plus élevé que l'habitant du niveau de la mer. Par contre si PaCO₂ est ramené à 100 mmHg le débit est plus bas. Le débit augmente quand PaO₂ diminue.

L'arrivant à haute altitude

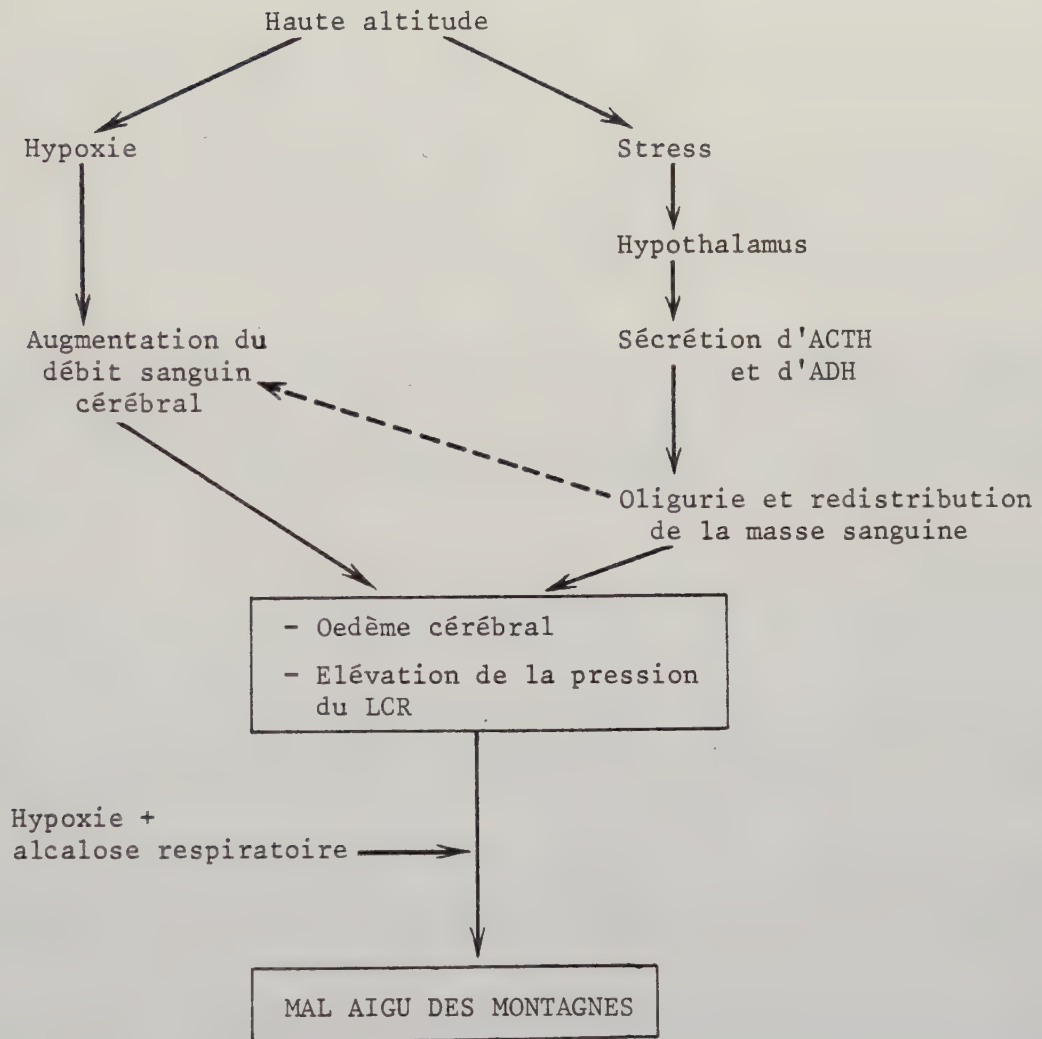
L'arrivée à haute altitude s'accompagne d'une chute de PaO₂ et de PaCO₂ alors que l'hématocrite n'est pas encore modifié. La consommation d'oxygène varie peu mais le débit sanguin cérébral est très augmenté (+ 24 % le 1er jour, + 13 % après 4 - 5 jours). Le pH du LCR reste inchangé par baisse des bicarbonates avec baisse de PCO₂ et de PO₂.

Aux différentes phases de l'acclimatement la consommation cérébrale en oxygène reste égale à ce qu'elle est au niveau de la mer. Le pH lui aussi reste stable.

Le débit sanguin est nettement augmenté au cours de la phase aiguë, puis il diminue en phase chronique.

La circulation cérébrale est asservie au métabolisme énergétique du cerveau, s'adaptant aux conditions d'oxygénation du sang de manière à maintenir constante la consommation d'oxygène du cerveau.

La remarquable stabilité du pH du LCR malgré la baisse de PCO₂ et malgré l'élévation du pH sanguin, est en rapport avec une baisse rapide des bicarbonates ; on a parlé de "transport actif" des bicarbonates à travers la barrière hémato méningée. Mais ceci pose le problème des facteurs de variation du débit sanguin cérébral.



En période aiguë, le facteur principal semble être PaO_2 ; en effet LAMBERTON et TURNER ont montré que l'inhalation d'un mélange hypoxique entraîne une vasodilatation pie-mérienne et rétinienne. Mais l'hypocapnie pourrait jouer un rôle ; en effet l'hypocapnie provoque une vasoconstriction pie-mérienne et une augmentation du débit cérébral.

Selon SEVERINGHAUSS (1966 b - 148) $PaCO_2$ n'agirait sur les vaisseaux cérébraux que par l'intermédiaire des changements de pH des liquides extracellulaires cérébraux dont le pH du LCR serait un reflet. La diminution du taux des bicarbonates du LCR entraînerait le retour de ce dernier, à la normale et l'épuisement de l'effet une diminution stable de $PaCO_2$. Par contre des modifications rapides de $PaCO_2$ restent efficaces comme le montre l'augmentation importante (+ 33,8 %) du débit sanguin cérébral chez le sujet vivant 3 à 5 jours en altitude lorsqu'on rétablit simultanément PaO_2 et $PaCO_2$ à leur valeur du niveau de la mer.

En période aiguë l'hypoxie va donc entraîner une augmentation du débit sanguin cérébral avec une vasodilatation qui pourrait entraîner une augmentation de la pression intracrânienne. Il y aurait été intéressant de compléter l'expérience de SEVERINGHAUSS par des mesures de la pression du LCR. MENNETT a démontré l'existence de cette hypertension intracrânienne au cours de l'hypoxie chez des chats anesthésiés.

KLAIN (1972 - 91) a montré une élévation transitoire des catécholamines lors d'une hypoxie brutale. NOBLE et TAYLOR (1953 - 116) ont montré que l'oligurie qui accompagne une hypoxie sévère semble faire suite à une décharge d'ADH.

Ces deux hormones pourraient être impliquées dans une augmentation et une redistribution de la volémie comme l'évoquait SINGH ; par contre, l'intervention d'un oedème pulmonaire même minime dans la genèse du mal aigu reste très improbable, l'association des deux n'étant pas systématique.

Par contre comme l'évoquait MURALT (1966 - 113), l'hypoxie et l'alcalose respiratoire pourraient abaisser le seuil d'excitabilité du système nerveux central et périphérique et donc, pour un oedème cérébral même minime, entraîner des réponses importantes. (cf. schéma 3).

L'alcalose respiratoire et l'hypoxie en elle-même pourraient être responsables de manifestations comme les hallucinations, les vertiges... De plus l'hyperexcitabilité de la cellule nerveuse en cas d'alcalose et d'hypoxie est très variable suivant les sujets, ce qui expliquerait les grandes variations individuelles.

Les manifestations rétinienne telles les hémorragies semblent plus un reflet de l'augmentation du débit sanguin cérébral avec augmentation de la pression veineuse qu'un reflet de l'oedème cérébral.

5 - PREVENTION ET TRAITEMENT

3 . 1 - PREVENTION

Tout d'abord il faut éviter les expositions brutales à l'altitude et pré-

férer la marche d'approche aux transports rapides. Il est bon d'éviter les efforts violents tant que l'on n'est pas acclimaté, il est préférable de commencer un séjour en altitude par une période de repos et de sommeil qui permettra un acclimatement progressif. Il faut être prudent en cas d'antécédents de mal aigu important. Une maladie cardiaque ou pulmonaire grave risque d'être aggravée par une exposition à l'altitude ; ce sont en particulier l'angine de poitrine, les maladies cardiaques avec hypertension artérielle pulmonaire et les maladies pulmonaires avec désaturation artérielle en oxygène. Par contre, certains sujets qui peuvent malgré tout avoir une activité modérée au niveau de la mer, supportent assez bien une altitude de 2 000 à 2 500 m sans présenter de troubles importants et même voient parfois une amélioration de leur maladie ; l'hypoxie entraînant des réponses favorables au niveau de la vascularisation et du métabolisme myocardique, certains malades présentant une athérosclérose peu étendue peuvent en tirer bénéfices.

Des sujets présentant d'importants troubles psychiques, une spasmophilie prononcée, des antécédents neurologiques importants risquent d'être beaucoup plus exposé au mal aigu des montagnes. Il est impossible de déterminer à l'avance par les tests explorants les gaz du sang, la respiration ou le système circulatoire si le sujet présentera ou non un mal aigu des montagnes important. Par contre un alpiniste qui a déjà présenté des signes de mal aigu des montagnes a toutes les chances de souffrir d'une récurrence.

3 . 2 - TRAITEMENT

A la suite des travaux de SINGH qui considérait que l'oligurie serait responsable du mal aigu, on a utilisé les diurétiques. On utilisait le Furosémide (Lasilix) à raison de 80 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours. Dans les cas sévères où s'associaient des crépitements des bases pulmonaires annonçant un œdème aigu pulmonaire, il associait 15 mg de morphine à la première dose de Lasilix. Si au mal aigu s'associait un tableau neurologique grave il associait de la Bêta-méthasone au Lasilix. Le Lasilix était utilisé à titre préventif à raison de 80 mg 2 fois par jour. L'efficacité du Lasilix n'a pas été universellement acceptée. GRAY (1970 - 51) a décrit 5 cas d'ataxie sévère chez des sujets traités à titre préventif par le Lasilix. WILSON (1973 - 172) émet des doutes sur son utilisation à titre préventif et curatif du fait des risques de déshydratation dus à l'effort, à l'hyperventilation, au faible degré hygrométrique et aux vomissements.

Le Diamox a été essayé à raison de 250 mg 4 fois par jour, 2 jours avant l'ascension puis pendant 3 jours. Les résultats obtenus sont intéressants.

Les oxygénateurs cérébraux (tel le Méclofénoxate - LUCIDRIL) ont donné lieu à de nombreuses expérimentations sans que l'on puisse en tirer des conclusions du fait d'un échantillonnage trop limité.

WATERLOW et BUNJE (1966 - 167) ont proposé un apport accru de potassium, la fuite de potassium étant selon eux responsable du mal aigu.

WARD (1975 - 165) quant à lui, propose un régime alimentaire riche en hydrate de carbone et pauvre en graisse qui permettrait de réduire les symptômes du mal aigu. Il préconise une ration minimale de 320 g de glucide par jour. Selon Hansen et Hartley un régime riche en glucide augmente la ventilation et améliore l'oxygénation lors d'une exposition brusque à l'altitude.

La thérapeutique dépend pour beaucoup de l'importance des signes de mal aigu.

Par exemple de simples céphalées, une anorexie ou une fatigue ne relèveront que d'une thérapeutique symptomatique (aspirine, oxygénateurs cérébraux etc...) et d'un peu de repos.

Si les signes sont plus importants et s'il existe une oligurie on peut faire appel à l'oxygénothérapie associée à une diurétique tel que le FUROSEMIDE (Lasilix) ou le Diamox.

Devant les signes neurologiques sévères ou un tableau neurochirurgical, en rapport avec un oedème cérébral, il est nécessaire de mettre en route une oxygénothérapie avec retour à basse altitude en y associant des diurétiques, des corticoïdes ou de l'ACTH de synthèse par voie veineuse et des solutions hyperosmotiques en perfusion intraveineuse (urée, Mannitol, sérum chloruré hyper ou glucose hyper).

4 - EVOLUTION

En général avec un acclimatement progressif par paliers et en ménageant quelques jours de repos, les symptômes de mal aigu s'amendent. Le retour à basse altitude s'accompagne d'une régression plus ou moins rapide mais sans jamais laisser de séquelle ; ainsi chez les alpinistes faisant des ascensions très élevées on a pu observer une baisse des capacités intellectuelles et de jugement ; le retour à basse altitude amène une restitution complète de ses capacités.

Certains cas exceptionnels de mal aigu avec tableau neurochirurgical peuvent évoluer vers la mort si une réanimation n'a pu être mise en place dès le début.

L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

D'ALTITUDE (HTAP)

1 - INTRODUCTION

Il a été observé chez le résident d'altitude, de même que chez le nouvel arrivant en altitude, une hypertension artérielle pulmonaire. Alors qu'au niveau de la mer la pression artérielle pulmonaire est de 22/6 mmHg, à Morococha (4 540 m) elle est de 41/15 mmHg chez le Highlander. Entre l'âge de 1 et 5 ans les petits résidents d'altitude présentent une pression artérielle pulmonaire considérablement élevée, la pression moyenne (P) étant de 45 mmHg et la pression systolique (Ps) de 58 mmHg ; puis la pression diminue pour revenir aux valeurs retrouvées chez l'adulte (SIME 1963 - 149).

Durant l'exercice en altitude la pression est considérablement augmentée pouvant atteindre 77 mmHg de pression systolique. L'hypertension est d'autant plus importante que l'altitude est élevée et l'exercice plus violent.

Les sujets séjournant longtemps en altitude développent tous une HTAP mais d'importance variable suivant les susceptibilités personnelles.

2 - HYPERTENSION PULMONAIRE CHEZ LE FOETUS

Du fait de l'hypoxie de la vie in utéro la physiologie du foetus se rapproche de la physiologie de l'homme en altitude, l'étude de la circulation pulmonaire in utéro permet de mieux comprendre la pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire d'altitude.

Chez le foetus, la pression de l'oxygène au niveau de l'artère ombilicale est de 20 mmHg ce qui correspondrait à une pression atmosphérique de l'oxygène de 61 mmHg, c'est-à-dire à une altitude de 7 500 m. Au niveau des poumons il existe une hypertension artérielle avec des artères inter- et intra-lobaires aux parois épaisses et musculeuses.

A la naissance il se crée une expansion des poumons qui entraîne une dilatation des artères pulmonaires.

Au niveau de la mer les artères qui ont été dilatées ont un tonus de leur

musculature qui reste bas du fait du degré d'oxygénation de l'air alvéolaire qui est élevé et du fait d'une PaO₂ élevée comparativement à la circulation foetale. Ceci entraîne un amincissement de la paroi et une pression artérielle pulmonaire basse.

En altitude on observe un phénomène de vasoconstriction. L'altitude semble recréer les conditions de la vie foetale bien que dans ce dernier cas l'hypoxie soit plus importante.

3 - MECANISMES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

3 . 1 - ROLE DES MASTOCYTES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE D'ALTITUDE.

L'hypoxie chronique d'altitude entraîne une constriction permanente des artérioles pulmonaires ce qui entraîne une hypertension artérielle pulmonaire.

REEVES (1962 - 132) a montré que l'hypoxie alvéolaire extravasculaire entraînait une vasoconstriction plus importante que l'hypoxie intravasculaire, ce qui évoquait une médiation chimique.

HAUGE pense que l'histamine pourrait être ce médiateur chimique. La plus grande partie de l'histamine pulmonaire provient de mastocytes. La situation des mastocytes dans la plèvre et le tissu conjonctif péribronchique et périvasculaire a fait suggérer qu'ils jouaient le rôle de chemorécepteurs et que l'hypoxie leur ferait libérer l'histamine.

Si l'on traite des chiens avec du chromoglycate dissodique (Lomudal) qui empêche la dégranulation des mastocytes, et qu'on les place dans une atmosphère hypoxique, ils ne présentent plus de réponse vasoconstrictive.

WILLIAMS (1976 - 171), après avoir placé des rats en altitude simulée (P_B = 380 mmHg) pendant 35 jours, a observé que la densité pulmonaire des mastocytes périvasculaires avait doublé alors que la densité des mastocytes péribronchiques et pleuraux restait constante. Par contre il est important de noter que l'accumulation de mastocytes pourrait être en rapport avec un oedème pulmonaire incipiens lié à l'hypoxie chronique. De plus l'histamine aurait plutôt une action vasodilatatrice sur les artères pulmonaires.

D'autres auteurs partant de la constatation que les poumons sont riches en monoamines oxydases qui inactivent la sérotonine, voient dans la sérotonine le facteur humoral local responsable de la vasoconstriction. La sérotonine serait 20 fois plus active que la noradrénaline, à dose équimoléculaire, pour entraîner une vasoconstriction du lit vasculaire pulmonaire. L'hypoxie pourrait être responsable d'une levée d'inhibition de la sérotonine ce qui entraînerait une vasoconstriction artérielle pulmonaire.

BARER a mis en évidence le rôle des catécholamines par différentes expériences. Il fait ventiler un animal avec un mélange contenant 10 % d'oxygène ce qui entraîne une hypertension artérielle pulmonaire par augmentation des résistances artérielles. Cette hypertension peut être prévenue par la réserpine et abolie par les antagonistes de la sérotonine (dibénamide, guanétidine). L'acide

lysergic diéthylamide et la mépyramine aux doses qui abolissent la vasoconstriction due à la sérotonine et l'histamine respectivement, n'abolissent pas l'effet dû à l'hypoxie. L'augmentation des résistances pulmonaires due à l'hypoxie serait donc en rapport avec une décharge locale de catécholamines.

3 . 2 - ROLE DE LA MUSCULARISATION DE L'ARBRE ARTERIEL PULMONAIRE

La vasoconstriction pulmonaire permanente liée à l'hypoxie entraîne une muscularisation de la portion terminale de l'arbre artériel pulmonaire comme l'a montré ARIAS STELLA (1963 - 008).

Une coupe transverse d'une artériole pulmonaire d'un Highlander montre une média musculeuse située entre 2 couches élastiques internes et externes au lieu de se limiter à une seule membrane élastique. Cette muscularisation augmente les résistances artérielles pulmonaires. En général, la muscularisation respecte les artères pulmonaires. Il n'apparaît jamais de fibrose ce qui explique la réversibilité de l'hypertension avec le retour en atmosphère normoxique.

La réponse vasoconstrictive à l'hypoxie diminue avec l'âge, les sujets jeunes y étant particulièrement sensibles, ce qui contredit l'hypothèse de la médiation par l'histamine car chez le jeune la quantité d'histamine pulmonaire est beaucoup plus faible que chez le sujet âgé comme l'a montré MUUS et coll. (1974 - 113).

Il semble qu'il faille différencier les mécanismes impliqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire chez les lowlanders et chez les highlanders.

Chez les lowlanders l'hypertension est liée à la vasoconstriction du lit artériel au niveau des précapillaires intraalvéolaires. Cette vasoconstriction résulterait de la libération de substances vasoactives (histamine ou sérotonine) sous l'influence de l'hypoxie.

Chez les highlanders le facteur déterminant serait la muscularisation des artérioles pulmonaires, la libération de substance vaso-actives ayant un rôle secondaire. L'hypoxie pourrait avoir une action directe sur la musculature lisse (COUDERT et coll. 1975 - 32).

3 . 3 - AUTRES MECANISMES

L'hypertension artérielle pulmonaire pourrait relever de mécanismes plus accessoires.

. L'occlusion par thrombose au niveau artériolaire et capillaire pulmonaire, liée à l'accroissement de l'activité fibrinogénique.

. Une augmentation du volume sanguin pulmonaire due à la diminution de la distensibilité des veines périphériques démontrée par DURAND et coll. (1967 - 41) qui ont pu estimer par extrapolation à 250 - 300 ml le volume du sang mobilisé par ce mécanisme, des zones périphériques vers les zones centrales.

L'augmentation du volume sanguin pulmonaire serait également en rapport avec une oligurie secondaire à l'hypoxie. NOBLE et TAYLOR (1953 - 116) ont montré

que l'oligurie qui accompagne une hypoxie sévère fait suite à une décharge d'hormone antidiurétique (ADH) ; de même l'hypoxie entraînerait un déséquilibre du système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénal.

En fait un sujet réagissant normalement à haute altitude augmente en général sa diurèse.

. L'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas en rapport avec l'augmentation du travail cardiaque.

4 - RETENTISSEMENT CARDIAQUE

L'hypertension artérielle pulmonaire va finir par retentir sur le coeur droit, entraînant une hypertrophie ventriculaire droite ; par contre, il n'a jamais été observé d'insuffisance ventriculaire droite.

Sur les radiographies pulmonaires on observe un élargissement de l'artère pulmonaire.

Si on place des rats à une altitude simulée de 5 500 m, l'hypertrophie ventriculaire droite s'installe en 5 semaines. Après retour en atmosphère normoxique on observe une régression lente de l'hypertrophie ventriculaire et de la muscularisation de l'arbre artériel pulmonaire (HEATH, 1973 - 60).

Des statistiques sur l'incidence de la persistance du canal artériel montrent que si à 3 500 - 4 000 m elle est 18 fois supérieure à celle du niveau de la mer, à 4 500 - 5 000 m elle est 30 fois supérieure.

5 - REVERSIBILITE

L'administration d'oxygène ou un long séjour à basse altitude entraîne une baisse de la pression artérielle pulmonaire.

L'administration d'un mélange gazeux comprenant 35 % d'oxygène c'est-à-dire recréant les conditions du niveau de la mer, réduit la pression de 15 à 20 %.

Lorsque le Highlander descend au niveau de la mer on observe une régression lente de l'hypertrophie ventriculaire droite. La pression artérielle pulmonaire revient à une valeur normale en deux ans.

Ce temps est nécessaire pour obtenir une involution complète de la structure du lit vasculaire pulmonaire.

OEDEME AIGU PULMONAIRE

DE HAUTE ALTITUDE (OAPHA)

L'accroissement du mouvement touristique dans les régions de haute altitude, autrefois peu visitées (Andes, Himalaya, Ethiopie), a fait apparaître une pathologie autrefois peu connue et spécifique de la haute altitude. L'OAPHA en est la manifestation la plus spectaculaire et la plus fréquente.

A la complexité de son mécanisme physiopathologique, s'opposent la simplicité et l'efficacité spectaculaire du traitement : repos et oxygénothérapie suffisent en général pour assurer une évolution favorable.

1 - HISTORIQUE

C'est dans les Hautes-Alpes, au cours de l'ascension du Mont Blanc qu'a été observé et décrit pour la première fois par MOSSO un tableau évoquant un OAPHA responsable de la mort d'un jeune médecin, le Docteur JACOTTET. Mais la description complète et précise de l'affection a été faite en 1937 par HURTADO chez un Péruvien natif de Casapalca (altitude 4 120 m) lors de son retour au pays natal après un séjour à Lima au niveau de la mer.

C'est surtout à partir de 1963 qu'ont paru dans la littérature mondiale de nombreuses publications concernant l'OAPHA, et en 1967, SINGH et ROY (164) rapportaient 562 cas observés au cours du mouvement des troupes de l'INDE, transportées dans les zones himalayennes de la frontière nord du pays.

2 - CONDITIONS D'APPARITION

Altitude

L'OAPHA s'observe, en général, pour des altitudes égales ou supérieures à 3 000 m, correspondant à une pression barométrique moyenne de 520 mmHg, et une pression partielle de l'oxygène alvéolaire (PAO₂) de 70 mmHg. 90 % des cas décrits

dans la littérature internationale ont eu lieu entre 3 500 et 4 000 m.

Sujets

Il s'agit le plus souvent de sujets jeunes (enfants, jeunes, adultes) en bonne santé et indemnes de tares cardiaques ou pulmonaires antérieures.

Parmi les observations rapportées, l'âge se situe entre 3 et 53 ans. Il ne semble pas y avoir de prédisposition suivant le sexe. Il faut noter que l'OAPHA survient aussi chez les résidents qui reviennent au pays après un séjour à basse altitude.

Délai d'apparition

Fait caractéristique : l'OAPHA survient toujours après un certain délai allant de 6 à 96 heures après l'arrivée à haute altitude ;

dans 60 % des cas dans les 3 premiers jours

30 % des cas entre le 4^e et 10^e jours.

10 % des cas après le 10^e jour.

Pour les autochtones il survient en général entre la 9^e et 36^e heure.

Conditions favorisantes

L'ascension rapide (par avion, en téléphérique, en voiture...) favorise son apparition. L'exercice sans aucun doute, est le facteur prédominant. Le froid et l'anxiété sont également des facteurs favorisants. Le sommeil enfin, est souvent une condition favorable à son apparition. Il faut insister sur la notion de susceptibilité individuelle. Tout sujet ayant déjà fait un OAPHA peut récidiver.

Des symptômes plus ou moins importants de mal aigu des montagnes peuvent précéder le tableau, mais l'intensité des symptômes n'est pas en rapport avec la survenue de l'OAPHA.

3 - SIGNES CLINIQUES

Les symptômes consistent en une toux sèche, une dyspnée ou un essoufflement à l'effort, une sensation de douleur ou de serrement sternal bas situé ; occasionnellement une anorexie, des nausées et des vomissements sont associés aux signes précédents. Il y a une vasoconstriction périphérique avec pâleur de la face, peau froide et moite. L'apparition d'une toux sèche et persistante, sans antécédents d'infection pulmonaire chez un nouvel arrivant à haute altitude, signe presque le diagnostic d'OAPHA au début. Plus tard la respiration devient bruyante avec

des râles bulleux et des sibilances ; il peut s'y associer, en orthopnée, des hémoptysies assez fréquentes. Dans les cas sévères un coma avec amnésie et collapsus peut apparaître ; à ce moment on peut noter une tachycardie, une tachypnée, une légère baisse de la pression artérielle. Il existe presque toujours une cyanose plus ou moins marquée associée à une pâleur.

La toux, qui était sèche, s'accompagne ensuite d'expectorations moussues, parfois sanglantes ou même franchement hémorragiques.

L'auscultation au début révèle des foyers de râles ayant souvent une topographie asymétrique ou même unilatérale, évoquant une pneumonie ou une bronchopneumopathie aiguë. Secondairement les râles s'étendent et atteignent les sommets, les bases étant en général respectées.

En dehors de la tachycardie et d'un éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire, l'auscultation cardiaque est normale. Il n'y a pas d'insuffisance cardiaque droite et on ne note pas de turgescence des jugulaires.

4 - EXAMENS PARACLINIQUES

Sur les radiographies pulmonaires, il existe surtout au début des opacités à distribution irrégulière (patchy distribution des auteurs anglo saxons). Elles sont le plus souvent localisées dans les parties moyennes, parahilaires ou supérieures des champs pulmonaires, un seul côté pouvant être atteint, ou bien les opacités siègent d'un côté dans la partie moyenne du champ pulmonaire et de l'autre côté au niveau du sommet. Au début des opacités linéaires, reflet d'un oedème interstitiel, ont pu être observées. Dans les cas vus tardivement et non traités, les images sont confluentes recouvrant la totalité des champs pulmonaires et s'associant à un élargissement du tronc de l'artère pulmonaire et des vaisseaux hilaires et à un épanchement pleural uni- ou bilatéral.

Electrocardiogramme

Il montre une tachycardie sinusale avec une onde P ample et pointue, des modifications de AQRS et de l'onde T traduisant la surcharge ventriculaire droite.

Caractères hémodynamiques

COUDERT, ANTEZANA & DURAND (1976 - 30) ont pu observé 5 sujets au cours d'un OAPHA à La Paz (3 700 m, P_B 490 mmHg).

. Respiration

- hyperventilation de repos avec alcalose et hypocapnie : pH moyen 7,472, PaCO₂ moyenne 29.

- désaturation artérielle prononcée : PaO_2 : moyenne 35
- la différence de pression artérielle de l'oxygène entre alvéole et artère ($\Delta P (A - a) O_2$) est de 14 et 20 mmHg chez deux sujets ce qui traduirait l'existence de courts circuits anatomiques ou fonctionnels au niveau pulmonaire.

. Pression artérielle pulmonaire

Elle est très élevée avec comme moyennes 81 mmHg pour les pressions systoliques (Ps)

49 mmHg pour les diastoliques (Pd) et

62 mmHg pour les pressions moyennes ($\bar{P}$)

Les pressions artérielles pulmonaires bloquées sont normales (autour de 5 mmHg) ce qui élimine une veinoconstriction pulmonaire ou une défaillance ventriculaire gauche.

. La Fréquence cardiaque

Elle est habituellement élevée avec des volumes systoliques bas. Les résistances pulmonaires totales et artériolaires précapillaires calculées sont considérablement élevées : pour les résistances pulmonaires totales la moyenne est de $865 \text{ dynes cm}^{-5} \text{ sec}^{-1}$ (normale : $330 \text{ dynes cm}^{-5} \text{ sec}^{-1}$).

Autres examens

La Vs est normale.

La numération et formule montre une polyglobulie en rapport avec l'altitude et parfois une légère leucocytose.

Le sujet est en général un peu fébrile.

5 - FORMES CLINIQUES

Il y a différentes formes cliniques suivant l'association à d'autres symptômes et suivant l'évolution. L'OAPHA peut survenir :

- . d'emblée avec un mal aigu des montagnes ; environ 2/3 des sujets souffraient encore de mal aigu lorsque sont apparus un malaise croissant, une dyspnée ou une toux sèche annonçant l'OAPHA ;
- . insidieux d'emblée : quelques sujets souffrent quelques heures de malaise prémonitoire avec douleurs des mollets, maux de tête, insomnie, anxiété et excitation suivis de dyspnée avec toux sèche rapidement suivie

d'un OAPHA manifeste.

- . tableau respiratoire aigu : la toux et la dyspnée s'installent de façon progressive avec apparition d'une cyanose des lèvres et des extrémités.
- . formes cérébrales : il y a tout d'abord des vertiges, des hallucinations, un manque d'intérêt, une inconscience, puis les manifestations pulmonaires surviennent 1 à 2 jours après. La guérison s'accompagne d'une amnésie. On a pu mettre en évidence dans certains de ces cas des signes d'hypertension intracrânienne avec oedème papillaire et hémorragie du corps vitré.
- . forme foudroyante : accompagnée d'un état de choc avec des épanchements pleuraux unis ou bilatéraux.

L'évolution chez des sujets qui sont en général jeunes et indemnes de tares cardiaques ou pulmonaires, est le plus souvent rapidement favorable. Sous l'influence du traitement, les champs pulmonaires se nettoient au bout de 6 à 48 heures, alors que les symptômes disparaissent en quelques heures.

6 - TRAITEMENT

Il peut se résumer au repos au lit et à l'oxygénothérapie.

L'oxygène doit être administré à un débit de 6 à 8 litres d'oxygène pur par minute pendant 12 à 24 heures. Lorsque l'OAPHA survient dans des conditions difficiles et loin du camp de base, le transport doit être particulièrement prudent et il faut éviter dans la mesure du possible tout effort au patient. En général, sous l'oxygène, la toux, la cyanose, la douleur thoracique et la tachycardie disparaissent entre 30 minutes et 2 heures.

La morphine et les diurétiques ne seront associés que si aucune amélioration franche et rapide n'est obtenue après le repos et l'administration d'oxygène. La morphine est administrée à la dose de 10 à 15 mg par voie intra veineuse, mais elle risque de ralentir la ventilation surtout si un oedème cérébral est associé. Parmi les diurétiques, le furosémide (Lasilix) a la préférence de la plupart des auteurs pour son action rapide et puissante ; on l'administre à la dose de 40 mg en intra veineuse le premier jour, puis par voie orale les deux jours suivants toujours à la dose de 40 mg mais en deux prises. Les diurétiques à titre préventif ont été abandonnés du fait des risques de déshydratation liés à l'effort et au faible degré hygrométrique de l'ambiance.

Dans les formes graves avec collapsus et les formes cérébrales associées à une hypertension intracrânienne, on a recours à des doses massives de corticoïdes en perfusion ou en injections intraveineuses répétées toutes les 6 à 8 heures.

Les digitaliques ne seront utiliser qu'en cas d'insuffisance cardiaque, ce qui est très exceptionnel dans le cas de l'OAPHA.

La saignée est tout à fait inutile et l'antibiothérapie systématique n'est pas indiquée.

Ensuite le malade devra être évacué vers des régions plus basses c'est-à-dire en dessous de 2 400 m.

Sous la seule action du repos et de l'oxygène, dans la plupart des cas, on assiste à la disparition rapide et complète des signes cliniques et radiologiques.

7 - PREVENTION

Elle seule pourra éviter de nombreux OAPHA.

Il faut veiller à ce que l'acclimatation soit aussi progressive que possible, il faut donc éviter les ascensions rapides et la marche d'approche est préférable à l'usage inconsidéré de la voiture, de l'avion ou du téléphérique. De même avant d'entreprendre une course à très haute altitude il est préférable de se reposer quelques jours à une altitude de 3 à 4 000 m.

Dès qu'apparaissent les premiers signes évoquant un mal aigu des montagnes, il faut savoir s'arrêter, se reposer et reprendre une activité modérée.

Au cours des expéditions à des altitudes dépassant 6 000 m, il ne faut pas hésiter à faire usage de l'oxygène dès que le besoin s'en fait sentir, surtout pendant la nuit, période durant laquelle l'hypoxie a tendance à s'aggraver et à produire un OAPHA. La prévention sera particulièrement utile chez les sujets supportant mal la haute altitude et surtout chez ceux qui ont déjà souffert d'un oedème aigu pulmonaire de haute altitude. Tout exercice violent est à proscrire durant les dix premiers jours qui suivent l'arrivée à haute altitude.

8 - PRONOSTIC

Sans traitement il peut être fatal.

En général si l'oxygénothérapie a été mise en route rapidement, il est très bon, ne laissant jamais de séquelles.

On peut observer des récides. Selon MENON (1965 - 104) sur 101 cas répertoriés il a observé 2 récidivistes.

9 - ANATOMOPATHOLOGIE

En 1964, NAYAK et coll. (1964 - 115) ont publié les résultats de l'autopsie de 13 OAPHA observés en INDE. L'examen microscopique confirme la distribution caractéristique (patchy distribution) mise en évidence par les examens cliniques et radiologiques et l'absence de lésions cardiaques ou pulmonaires préexistantes ou associées (pneumonie par exemple).

A l'examen microscopique on note la distension des vaisseaux et des capillaires pulmonaires avec épaississement du mur alvéolaire. La congestion vasculaire atteint aussi bien les veines que les artères. Les alvéoles sont le siège d'hémorragies diffuses, ainsi que la plèvre. On peut voir une agglutination des hématies avec une hémorragie périvasculaire. Les alvéoles sont remplies d'exsudats sérofibrineux avec neutrophiles et mononucléaires. Dans 7 des 13 cas rapportés des membranes hyalines ont été observées, elles sont sans doute le reflet de la haute teneur en protéines de l'exsudat intra alvéolaire ; leur composition chimique est identique à celle observée chez le nouveau né ; les multiples thromboses capillaires qui prédominent au sein des zones atelectasiées évoquent un trouble de la coagulation.

On observe également une dilatation des lymphatiques pulmonaires avec un oedème pulmonaire interstitiel ; les petites artères pulmonaires montrent une hypertrophie de la média avec vasoconstriction ; les artérioles pulmonaires sont muscularisées (chez les highlanders).

La distension capillaire, l'aggrégation plaquettaire et l'hémorragie périvasculaire s'observent également dans les espaces sinusoides du foie, dans les artères glomérulaires et péri-tubulaires des reins et parfois du cerveau. Les surrénales montrent un aspect de stress avec remplacement de la zone fasciculée par des cellules de la réticulée et zones de cytolysé des cellules restantes.

10 - PHYSIOPATHOLOGIE

PENAZOLA et SIME (1969 - 126) ont pu mettre en oeuvre des examens approfondis chez 2 highlanders âgés de 17 à 21 ans qui présentaient un oedème aigu pulmonaire lors de leur retour à 4 300 m après un séjour au niveau de la mer. Ils ont mis en évidence :

- . une hypoxie sévère
- . une pression artérielle pulmonaire moyenne respectivement de 62 à 63 mmHg
- . un débit cardiaque bas
- . l'hypertension artérielle pulmonaire était rapidement réduite par l'inhalation d'oxygène pur
- . après guérison les paramètres physiologiques étaient identiques à ceux observés chez les highlanders acclimatés.

Bien que la physiopathologie de l'OAPHA soit encore mal connue, on peut admettre à la lumière des données hémodynamiques et anatomopathologiques les mécanismes suivants :

- . tout d'abord ceux qui sont à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) considérée comme le facteur initial, à l'origine de l'OAP.
- . les facteurs qui, associés à l'hypertension artérielle pulmonaire, pourront favoriser la survenue de l'oedème alvéolaire.
- . puis ceux qui sont à l'origine de l'oedème intra alvéolaire, secondaire à l'HTAP.

10 . 1 - MECANISMES A L'ORIGINE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Ils font l'objet d'un chapitre spécial (chapitre IV).

Ils sont la conséquence de l'hypoxie d'altitude qui est accrue au cours de l'exercice ou du sommeil, facteurs favorisant l'œdème aigu pulmonaire de haute altitude. On peut les résumer en :

- . une muscularisation de la partie terminale de l'arbre artériel pulmonaire avec une vasoconstriction artériolaire pulmonaire précapillaire en rapport avec l'hypoxie et la libération de substances vaso-actives.

- . une occlusion par thrombose au niveau artériolaire et capillaire pulmonaire, liée à l'accroissement de l'activité fibrinogénique du plasma avec diminution de l'activité fibrinolytique.

- . une augmentation du volume sanguin pulmonaire due à la diminution de la distensibilité des veines périphériques et de la circulation sous-cutanée ; selon DURAND et coll. (1967 - 41), ceci mobiliserait 250 à 300 ml de sang des zones périphériques vers les zones centrales.

L'oligurie secondaire à la production excessive d'hormone antidiurétique et un déséquilibre du système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénal pourrait également être responsable de l'augmentation du volume sanguin pulmonaire.

10 . 2 - FACTEURS FAVORISANTS

- . L'alcalose : 80 % des sujets souffrant d'OAP présentent aussi des symptômes de mal des montagnes qui pourrait être lié à l'alcalose respiratoire. Ces symptômes sont aggravés par l'ingestion de bicarbonate de soude. L'alcalose est responsable d'une moins bonne désaturation de l'hémoglobine aggravant l'hypoxie. De plus elle diminue la sensibilité des chémorécepteurs respiratoires au stimulus hypoxique et entraîne un ralentissement de la ventilation.

- . L'œdème cérébral : l'œdème aigu pulmonaire de haute altitude est très souvent associé à des manifestations de mal aigu des montagnes qui serait en rapport avec un œdème cérébral. Ceci va entraîner des troubles hypothalamo-hypophysaires avec retentissement sur les sécrétions hormonales (hormones anti-diurétiques, catécholamines...).

De même il y aura retentissement sur les fonctions respiratoires aggravant l'hypoxie.

- . Le froid : son rôle semble très important. Il va être responsable d'une vasoconstriction des vaisseaux sous cutanés ce qui va entraîner une augmentation du volume sanguin circulant. Il semble que l'air froid inhalé ait une action locale sur le poumon.

- . L'ozone dont la concentration augmente avec l'altitude potentialiserait les effets de l'hypoxie.

- . Récepteurs J et réflexes J : PAINTAL (1970 - 121) a étudié les récepteurs J alvéolaires, leur stimulation en haute altitude et leur participation

possible dans l'oedème pulmonaire.

Ces récepteurs situés dans le tissu interstitiel péri-alvéolaire sont sensibles à l'augmentation de tension dans le tissu interstitiel. La pénétration de liquide dans le tissu interstitiel va donc entraîner une stimulation de ces récepteurs. Une augmentation même minime de la pression capillaire pourrait entraîner un passage liquidien avec augmentation de volume du tissu interstitiel.

PAINTAL pense que l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire, l'augmentation du volume plasmatique et l'augmentation du débit cardiaque qui s'observe chez l'arrivant spécialement au cours de l'exercice entraînerait une hypertension capillaire pulmonaire avec parfois oedème pulmonaire. L'augmentation de la pression capillaire entraîne une augmentation du volume interstitiel avec stimulation des récepteurs J qui par l'intermédiaire de leurs connexions centrales entraîneraient un essoufflement, une sensation de fatigue des muscles squelettiques qui limitent l'exercice.

DESHPANDE et DEVANDAN (1970 - 37) ont étudié le retentissement de la stimulation d'un récepteur J sur les réflexes monosynaptiques musculaires. Ils ont ainsi montré que la stimulation des terminaisons des récepteurs J entraînait une inhibition des réflexes monosynaptiques des muscles fléchisseurs et extenseurs antagonistes.

Le réflexe J est supprimé par la strychnine, ses connexions sont donc post synaptiques.

De même, il est aboli par la décérébration, les centres supérieurs sont donc impliqués.

Ce réflexe J aurait pour rôle de limiter le risque d'oedème pulmonaire en limitant l'exercice musculaire. L'alcalose et l'oedème cérébral pourraient limiter ce réflexe et ainsi favoriser la survenue de l'oedème alvéolaire.

. les vésicules endothéliales : HEATH, MOOSAVI et SMITH (1973 - 63) ont étudié l'ultrastructure de poumon de rats placés en altitude simulée sous une pression barométrique de 265 mmHg pendant 12 heures. Ils ont ainsi découvert des vésicules qui se forment dans l'endothélium et s'évagincent dans la lumière des capillaires pouvant ainsi l'obstruer. Ces vésicules intracapillaires sont reliées par un pédicule largement implanté sur la membrane basale de la barrière alvéolaire. Elles sont recouvertes par une mince couche de cytoplasme provenant des cellules endothéliales distendues par l'accumulation locale du liquide. Ces capillaires contenant ces vésicules montrent des globules rouges déformés.

La membrane du pneumocyte montre une micropinocytose avec dégénérescence hydropique.

Ces vésicules endothéliales intracapillaires avaient déjà été observées dans le cas d'oedème pulmonaire produit par des substances toxiques.

En l'absence de données physiologiques, il est difficile d'affirmer le rôle de ces vésicules dans la genèse de l'oedème aigu pulmonaire de haute altitude ; par contre si ces vésicules se développent également dans les veinules pulmonaires, elles pourraient être responsables de l'OAP selon la théorie de FRED (1962 - 49).

Pour MENON (1965 - 104) et HULTGREN (1969 - 68), l'hypoxie myocardique en-

traînerait une insuffisance ventriculaire gauche qui participerait à l'oedème aigu du poumon. On peut opposer à cette théorie le fait que l'on ne trouve pas d'augmentation de la pression veineuse pulmonaire.

. L'hypoxie pourrait augmenter la perméabilité capillaire. Ainsi des chiens placés en altitude simulée de 6 400 m montrent une augmentation du flux lymphatique qui cesse après administration d'oxygène pure.

10 . 3 - MECANISMES A L'ORIGINE DE L'OEDEME INTRAALVEOLAIRE

C'est le problème le plus difficile posé par cette affection.

5 théories ont été proposées.

. *Théorie de FRED (1962 - 49)*

La vasoconstriction artériolaire précapillaire s'accompagnerait d'une vasoconstriction des veinules pulmonaires entraînant une hypertension capillaire avec transudation alvéolaire.

. *Théorie de WAYNE et SEVERINGHAUSS (1968 - 168)*

A partir des travaux de POLICARD et STAUB qui mettent évidence une continuité entre l'espace périvasculaire et l'interstitium du septum alvéolaire, les auteurs suggèrent qu'une élévation importante des pressions transmurales pourrait produire une fuite de liquide à travers les artères pulmonaires à parois minces. Le liquide pénétrant dans l'espace périvasculaire envahirait l'alvéole par voie rétrograde : des expériences réalisées sur des poumons de rat sont en faveur de ce mécanisme.

. *Théorie de HULTGREN (1969 -, 68)*

L'auteur assimile l'OAP de haute altitude à l'OAP des embolies pulmonaires sévères : une grande partie du lit vasculaire est obstruée du fait de la vasoconstriction et des thromboses artérielles pulmonaires ; au niveau du lit vasculaire restant "surperfusé", siège de haute pression et de haut débit, se produirait l'oedème intra alvéolaire. Des expériences réalisées par l'auteur sur des chiens, viennent appuyer cette hypothèse.

. *Théorie d'ARIAS STELLA et RECAVARREN (1962 - 7)*

Sur les poumons des natifs de haute altitude, ces auteurs décrivent en amont des artérioles pulmonaires terminales à paroi musculaire épaisse, des artérioles préterminales à paroi mince et distensible qui, sous l'influence de l'hypertension artérielle pulmonaire pourraient s'ouvrir et faire communiquer directement les artères pulmonaires avec les capillaires. Ce shunt artériolo capillaire, court circuitant la zone artériolaire précapillaire, siège d'une constriction in-

tense, permettrait la transmission aux capillaires, des hautes pressions de l'artère pulmonaire.

Cette particularité anatomique n'a pas été mentionnée chez les sujets au niveau de la mer.

. *Théorie de l'hyperperméabilité*

L'augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire avec ou sans libération locale d'histamine ou de polypeptides vaso actifs, reste une théorie encore non vérifiée.

ASPECTS MORPHOLOGIQUES

ET PHYSIOLOGIQUES

PROPRES AUX "HIGHLANDERS"

L'intérêt de cette étude est de savoir si les peuples qui vivent en altitude depuis de nombreuses générations, présentent une entité morphologique résultant d'une adaptation. Cette étude porte sur les peuplades du Thibet et du Pérou.

1 - CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES INDIENS QUECHUAS

Il s'agit d'Amérindiens au faciès mongoloïde avec des

- . yeux bridés et obliques avec épicanthus
- . la peau est pigmentée de couleur olive contrastant avec le rouge des muqueuses, des lèvres et des lobes des oreilles (hémoglobine). La cyanose est fréquente car du fait de l'hématocrite élevé il suffit de 5 g de désoxyhémoglobine pour entraîner une cyanose.
- . les vaisseaux des conjonctives sont tortueux et proéminents. Les conjonctives sont jaunes.
- . les lèvres sont épaisses.
- . HURTADO (1932 - 75) décrit des doigts déformés en baguette de tambour chez 94 % des indiens ; cette déformation apparaît entre 4 et 9 ans. Cette déformation se rencontrerait plus particulièrement chez les indiens sujets au mal de MONGE (selon HEATH qui décrit également des hémorragies sous unguéales - 1977 - 64).
- . les indiens Quechuas de l'Altiplano seraient de plus petite taille que les indiens du bord de mer. De même leur poids est plus faible, l'obésité est exceptionnelle.
- . la cage thoracique : elle a attiré l'attention des chercheurs. HUR-

TADO (1932 - 75) a décrit chez le jeune enfant une cage thoracique large et proéminente par rapport à la taille, de même l'abdomen est proéminent. Cet aspect sera encore plus évident chez l'adulte MONGE et MONGE ont comparé les différents diamètres thoraciques des habitants de LIMA et des indiens vivant à une altitude de 3 500 m. Le diamètre antéro-postérieur moyen est de 203 mm chez les habitants de LIMA contre 213 mm chez les autres ; le diamètre transverse moyen de 283 mm dans les deux populations ; la hauteur moyenne du sternum de 183 mm chez les habitants de LIMA contre 199 mm chez les autres. Le volume de la cage thoracique est plus important. Elle est circulaire au lieu d'être ellipsoïdale. Il y a un élargissement de l'angle costo-vertébral. De plus, le sternum a une longueur plus grande.

2 - CARACTERISTIQUES VENTILATOIRES

Le développement de la cage thoracique chez le highlander entraîne une augmentation de la capacité vitale par mètre carré de surface corporelle : elle est en moyenne de 2 720 ml/m² de surface corporelle contre 2 460 ml/m² sc au niveau de la mer. La surface alvéolaire serait, elle aussi augmentée. Le rythme respiratoire est normal.

Le highlander est en hypoventilation relative, en effet il y a une perte de la sensibilité au stimulus hypoxique si bien que le highlander a une réponse beaucoup plus faible à l'hypoxie que le lowlander dans les mêmes conditions.

PASQUIS, LEFRANÇOIS & GAUTIER (1976 - 122) ont montré que d'une part le système respiratoire des highlanders est moins sensible au stimulus neurogénique que celui des lowlanders et que d'autre part il est également moins sensible aux stimulus humoraux ; le stimulus O₂ ne contrôlant que 14 % de la ventilation totale à 3 660 m contre 28 % chez le lowlander (CERETELLI, 1961 - 25). De même les highlanders présentent une hyposensibilité au stimulus CO₂.

ARIAS STELLA a étudié (1969 - 3, 1973 - 9) les glomus carotidiens qui sont des chémorécepteurs sensibles à la pression partielle de CO₂ et O₂, et sont situés sur chacune des artères carotides externes. Ces formations très vasculaires sont reliées aux centres respiratoires par les nerfs de Héring et Cyon.

Du point de vue macroscopique ils apparaissent plus volumineux chez les résidents de haute altitude et cette différence devient d'autant plus nette que l'âge est plus avancé. Entre 41 et 70 ans au niveau de la mer, leur taille est de 4 x 1, 5 x 1 mm ; chez le résident elle est de 6,5 x 3 x 2 mm. Alors que leur poids reste sensiblement constant au niveau de la mer, chez le résident leur poids augmente avec l'âge. L'augmentation de taille en réponse au stimulus hypoxique est rapide mais leur décroissance est également rapide une fois que le stimulus a disparu.

L'aspect microscopique montre un élargissement du glomus avec une hyperplasie du groupe des cellules claires et une vacuolisation du cytoplasme. Cet aspect microscopique évoque celui des chémodectomes. Le chémodectome représenterait le dernier degré d'hyperplasie des chémorécepteurs en réponse à l'hypoxie. Selon SALDANA et SALEM (1973 - 143) le chémodectome représenterait plus une hyperplasie qu'un cancer du fait de la faible croissance et de l'évolution bénigne. Le chémodectome est dix fois plus fréquent en altitude et frappe six femmes pour un hom-

me. Au niveau de la mer on rencontre des hypertrophies des sinus carotidiens chez les malades pulmonaires hypoxiques comme dans le syndrome de PICKWICK ou l'emphysème. Il existe un rapport entre le poids du glomus carotidien et le poids du ventricule droit, ceci du fait de l'hypoxie chronique.

Comme à haute altitude l'hypoxie chronique des poumons emphysémateux peut conduire à des chémodectomes.

Cette augmentation de volume des glomus carotidiens qui survient en altitude n'est pas en rapport avec une augmentation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie. En effet les résidents sont plutôt en hypoventilation relative. Cette perte de sensibilité est en rapport avec l'âge du sujet et la durée de l'exposition. De même un séjour prolongé en altitude entraîne une diminution de la sensibilité à l'hypoxie. Cette désensibilisation au stimulus hypoxique est irréversible même avec le retour à basse altitude. On retrouve ce phénomène dans les maladies pulmonaires chroniques et dans les maladies cardiaques congénitales cyanogènes.

Tout se passe comme si l'hypertrophie des glomus carotidiens cherchait à compenser la baisse de sensibilité au stimulus hypoxique.

3 - CARACTERISTIQUES CIRCULATOIRES

Hormis la maladie de MONGE qui est étudié au chapitre suivant, la pathologie cardiovasculaire est rare chez les habitants de très haute altitude. L'angor et l'infarctus sont très exceptionnels et ceci tient moins à l'hygiène de vie qu'à une vascularisation accrue du myocarde.

Il y a un plus grand nombre de branches secondaires, des ramifications plus nombreuses et des anastomoses intercoronaires ainsi qu'une plus grande densité capillaire (ARIAS STELLA, 1971 - 4).

Des statistiques sur l'incidence de la persistance du canal artériel montrent que si à 3 500 m - 4 000 m elle est 18 fois supérieure à celle au niveau de la mer, à 4 500 m - 5 000 m elle est 30 fois supérieure.

Le highlander présente une hypotension artérielle systémique avec une pression systolique moyenne inférieure de 15 mmHg par rapport à celle du niveau de la mer et une diastolique diminuée de 8 mmHg en moyenne.

L'hypertension artérielle est très exceptionnelle.

L'hypertension artérielle pulmonaire entraîne une hypertrophie ventriculaire droite avec sur les radiographies pulmonaires un élargissement de l'aire cardiaque et de l'artère pulmonaire. Par contre on n'a jamais observé d'insuffisance ventriculaire droite en rapport avec la vie en altitude.

L'électrocardiogramme montre en axe dévié à droite avec hypertrophie ventriculaire droite et une onde T inversée dans les précordiales droites.

Les highlanders présentent une muscularisation de la partie terminale de l'arbre artériel pulmonaire qui serait responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire permanente ce qui permettrait une meilleure perfusion des sommets amé-

liorant le rapport ventilation/perfusion, mais ceci est très discuté (cf. chap. II, 1 - 2).

COUDERT (1975 - 32) a comparé les variations de pression artérielle pulmonaire par la méthode des hyperoxie et hypoxie brèves (test O₂, test N₂) qui évite les modifications sanguine de pH, de PaCO₂ qui pourraient interférer et permet de n'étudier que le stimulus O₂. Il a pu observer que l'inhalation d'oxygène pur entraînait une baisse de la pression artérielle pulmonaire deux fois plus faible chez le highlander que chez le lowlander acclimaté. L'inhalation d'azote entraîne, elle, une augmentation deux fois plus faible chez le highlander que chez le lowlander (augmentation de 6,7 % chez le highlander contre 13,9 % chez le lowlander). Il semble donc que l'hypertension artérielle pulmonaire des highlanders soit en rapport avec des modifications structurales du lit artériel pulmonaire, les phénomènes vasomoteurs étant d'amplitude moins grande à l'opposé des lowlanders.

Lorsque le highlander descend au niveau de la mer, on observe une régression lente de l'hypertrophie ventriculaire droite. La pression artérielle pulmonaire revient à une valeur normale en deux ans. Ce temps est nécessaire pour obtenir une involution complète de la structure du lit vasculaire pulmonaire.

4 - LE SANG

Le highlander présente une polyglobulie avec à Morococha (4 540 m) un hématocrite moyen de 59,5 %, un taux d'hémoglobine de 20,9 % et à la numération globulaire 6 500 000 globules rouges. Le nombre des globules blancs et les plaquettes reste inchangé. L'hématocrite augmente avec l'âge pouvant parfois atteindre 75 % et s'accompagnant alors d'une maladie de MONGE.

Ce niveau prévisible à 63 ans à CERRO DE PASCO (4 330 m) l'est à 30 ans à MOROCOCHA (4 540 m) (WHITTENBURY et MONGE C.C., 1972 - 169).

L'augmentation du volume des glomérules carotidiens pourraient être en rapport avec l'augmentation de l'érythropoïèse par l'intermédiaire de l'érythropoïétine soit qu'ils soient eux-mêmes sécréteurs, soit qu'ils en induisent la sécrétion.

La courbe de dissociation de l'hémoglobine montre une augmentation de la P₅₀ et un déplacement de la courbe vers la droite, ce qui permet une meilleure redistribution de l'oxygène au niveau tissulaire.

LENFANT - TORANCE et REYNAFARGE (1971 - 95) ont mis en évidence une augmentation du taux de 2-3-déphosphoglycérate érythrocytaire.

La polyglobulie s'accompagne d'un volume sanguin élevé atteignant 100 ml/kg de poids (80 ml/kg de poids chez le lowlander). Dans la maladie de MONGE il peut atteindre 115 ml/kg.

5 - METABOLISME TISSULAIRE

Les highlanders sont beaucoup plus résistants à l'exercice que le sujet

du bord de mer même très entraîné. De même ils sont beaucoup plus résistants au froid. Ceci fait soupçonner une adaptation du métabolisme aux conditions hypoxiques.

Tout d'abord on observe une augmentation de la densité capillaire qui permettrait des contacts plus intimes entre le sang et les cellules. La concentration en myoglobine tissulaire et cellulaire est élevée ce qui permettrait un transport plus rapide et plus efficace de l'oxygène comme l'ont montré REYNAFARGE (1962 - 134) et WITTEMBERG (1959 - 173, 1966 - 174).

La succinoxydase est augmentée comme l'a montré HARRIS. Par contre l'équipement mitochondrial serait identique chez le natif de haute altitude et chez le natif du bord de mer.

Il semble qu'il y a une plus grande densité cellulaire chaque cellule étant plus petite mais gardant le même équipement mitochondrial et enzymatique.

Comme dans les études sur le métabolisme cellulaire lors de l'acclimatement, les travaux sur le métabolisme cellulaire chez les animaux d'altitude ont porté sur le myocarde de différentes espèces animales.

Des études comparatives portant sur le coeur de trois espèces animales indigènes d'altitude et du niveau de la mer, ont montré chez les trois espèces de haute altitude, une augmentation de la concentration myocardique en lipides totaux, phospholipides, sphingomyélines et triglycérides. Ceci contraste avec des observations portant sur des cobayes au cours de leur acclimatement où seuls les lipides neutres étaient augmentés alors que les phospholipides gardaient une concentration constante.

REYNAFARGE (1961 - 133) a étudié les enzymes myocardiques chez des cobayes indigènes de haute altitude et les a comparées à celles de cobayes du niveau de la mer. Il a observé une élévation de la NADH oxydase, de la NADPH oxydase et des transhydrogénases chez les animaux de haute altitude.

HEATH et WILLIAMS (1977 - 64) ont mis en évidence une augmentation de la succinate déshydrogénase alors que la lactate déshydrogénase montrait une concentration identique.

BARRIE et HARRIS (1976 - 14) quant à eux ont comparé des animaux privés de nourriture en haute altitude et au niveau de la mer. Ils n'ont pas observé de différence chez les cobayes, par contre chez le lapin les capacités de glycolyse étaient augmentées chez l'animal de haute altitude avec des concentrations plus élevées de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et de la phosphofructokinase. L'activité de la lactate déshydrogénase est augmentée alors que l'alpha-hydroxybutyrate déshydrogénase a une activité inchangée. De même l'aspartate aminotransférase a une activité plus importante chez les animaux d'altitude.

REYNAFARGE et VELASQUEZ (1966 - 139) ont mis en évidence une baisse de plus de 50 % de la production de lactate après un exercice violent par rapport aux résultats obtenus au niveau de la mer. Il y a donc une diminution des métabolismes anaérobiques.

6 - PUISSANCE AEROBIQUE MAXIMALE DU HIGHLANDER

Les travaux de CERRETELLI (1976 - 24) et de PASQUIS et coll. (1976 - 122) ont montré que le highlander avait un $\dot{V}O_2$ max plus élevé que le natif du bord de mer même bien acclimaté.

$\dot{V}O_2$ max = $39,7 \text{ ml kg}^{-1} \pm 7,10$ chez 21 sherpas à 5 350 m contre $34,4 \pm 6,67 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}$ pour les visiteurs acclimatés.

Par contre, ils ont observé la même réduction de la puissance maximale par l'effet de la haute altitude chez les natifs et chez les sujets récemment acclimatés.

Cette réduction est de 30 % entre le niveau de la mer et l'altitude de 5 350 m.

Des études sur le rendement énergétique n'ont pas montré de différence entre le Sherpa et le sujet du niveau de la mer.

La $\dot{V}O_2$ max des highlanders est supérieure à celle des lowlanders malgré une moindre ventilation. Les highlanders sont capables en toutes circonstances d'extraire plus d'oxygène d'un débit donné d'air que les lowlanders acclimatés.

En somme les natifs de haute altitude présentent des caractéristiques physiologiques où les mécanismes d'adaptations ont été poussés à leur maximum d'efficacité et ceci du fait de la naissance et de la vie en altitude.

De plus, ils présentent des caractères propres comme une meilleure $\dot{V}O_2$ max qui serait une acquisition propre aux ethnies vivant à haute altitude.

VII

LE MAL DE MONGEOU MAL CHRONIQUE DES MONTAGNES

C'est un syndrome associant des troubles neuropsychiques, hématologiques, cardiovasculaires et respiratoires et que l'on observe chez quelques sujets vivant au dessus de 3 000 m dans les ANDES. MONGE en a fait le premier la description en 1928.

1 - SYMPTOMES

Il frappe le plus souvent le sujet jeune ou d'âge moyen avec une nette prédominance masculine.

Du point de vue neurologique, le sujet souffre de vertiges, de céphalées, de somnolence avec des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, de dépression, avec parfois des hallucinations et des paresthésies.

Sans traitement précoce, le sujet peut présenter une aggravation rapide des manifestations cérébrales, la somnolence pouvant évoluer en quelques heures vers le coma et parfois la mort.

Les premiers signes pourront n'être représentés que par une grande fatigabilité à l'effort ou plus exceptionnellement par un essoufflement et des hémoptysies.

2 - SIGNES CLINIQUES

Ce qui est le plus frappant c'est la cyanose qui est très accentuée du fait de l'élévation de l'hématocrite et de la désaturation. Les lèvres sont très cyano-sées et presque noires, les lobes de l'oreille et la peau du visage prennent un aspect très sombre. Les conjonctives deviennent violacées et congestives avec des vaisseaux de couleur lie de vin.

Les doigts sont déformés en baguette de tambour avec des hémorragies sous-unguéales qui seraient caractéristiques (HEATH 1977 - 64).

Si la cyanose est sévère il peut y avoir de petits signes de défaillance cardiaque. A l'auscultation on entend un 2ème bruit plus frappé dans l'aire pulmonaire en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire plus importante que ne le voudrait l'altitude on percevra parfois un murmure médio-systolique. Il y aurait une légère élévation de la pression artérielle diastolique et moyenne selon PENAZOLA (1971 - 128) alors que MONGE (1943 - 109) avait décrit une hypotension. Le fond d'oeil montre des artères et des veines tortueuses et dilatées.

Selon MONGE M.C. et MONGE C.C. (1966 - 110), les indiens montreraient une accentuation de la déformation en tonneau de leur cage thoracique lorsqu'ils développent un mal chronique.

3 - SIGNES RADIOLOGIQUES

La silhouette cardiaque montre un élargissement en rapport avec une hypertrophie ventriculaire droite parfois associée à une hypertrophie gauche.

Tous les sujets souffrant de Mal de Monge présentent une artère pulmonaire dilatée avec accentuation de la trame vasculaire pulmonaire, ces signes sont particulièrement prononcés lorsque l'élargissement de la silhouette cardiaque est important.

Le retour à basse altitude s'accompagne d'une diminution du volume cardiaque et de la trame vasculaire pulmonaire.

4 - ELECTROCARDIOGRAMME

PENALOZA et SIME (1971 - 127) ont décrit l'ECG dans 10 cas de mal chronique :

- . une onde P pointue avec un voltage important a été observé dans tous les cas en DII, DIII et VF et en précordiales droites, l'onde P a un voltage double en DII.

- . chez la plupart il y a un AQRS très dévié vers la droite avec un angle de $+ 152^\circ$ alors qu'il est de 95° chez le highlander sain.

- . très souvent on observe un complexe rs en précordiales droites et RS ou rS dans les précordiales gauches.

- . une onde R de grande amplitude en précordiales gauches a été observé dans 3 cas qui présentaient entre autre une hypertrophie gauche sur la radiographie.

- . dans 5 cas, l'onde T est négative en précordiales droites. Ces ondes T sont profondes, pointues et symétriques évoquant les ondes T d'ischémie.

Ces modifications de l'ECG reviennent lentement à la normale avec la descente à

basse altitude.

5 - EXAMENS BIOLOGIQUES

Chez les sujets atteints de mal de MONGE, on observe un hémocrite et un taux d'hémoglobine plus élevé que chez le résident sain.

L'hémoglobine atteint 25 g % contre 20 g % chez le résident de MOROCOCHA (4 500 m). L'hémocrite atteint 80 % contre 60 % chez les résidents. L'aspect des globules rouges et des globules blancs est normal. MONGE a fixé à 23 g % la limite du taux d'hémoglobine à partir duquel apparaîtrait le mal chronique des montagnes.

Il y a une hypertension artérielle pulmonaire sévère avec une augmentation importante des résistances pulmonaires.

L'index cardiaque reste normal. La pression artérielle pulmonaire moyenne atteint 50 mmHg contre 25 chez le résident (PENALOZA et SIME). L'analyse des gaz du sang montre une PaO₂ diminuée, une PaCO₂ élevée par rapport au résident. Le pH reste normal du fait de l'élévation des bicarbonates. La saturation en oxygène du sang artériel est de 70 % contre 80 % chez le résident sain.

6 - TYPES CLINIQUES

Il existe différents types cliniques.

. Le SOROCHE chronique (soroché : mal des montagnes dans le parler sud américain). Il frappe les sujets qui migrent de la basse à la haute altitude sans jamais s'adapter.

. La maladie hypoxique et hypertensive pulmonaire (ou mal chronique des montagnes) : il frappe des lowlanders bien adaptés à l'altitude et en bonne santé, également les résidents chez lesquels une maladie organique se développe et aggrave l'hypoxie ; telle que le syndrome de PICKWICK, la cyphoscoliose, l'emphysème, les troubles neuro-musculaires affectant la cage thoracique, la tuberculose et les pneumoconioses (ARIAS STELLA, 1973 - 6).

. Maladie de MONGE qui frappe les sujets bien acclimatés ou les natifs sans troubles organiques apparents. On attribue ici le mal chronique à une diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO₂ et, ou, des chémorécepteurs sinocarotidiens à l'hypoxie, ce qui entraîne une hypoventilation alvéolaire. D'ailleurs c'est chez ces sujets que l'on retrouve une hypertrophie importante des glomérules carotidiens.

7 - ANATOMOPATHOLOGIE

ARIAS STELLA (1973 - 6) a pu faire une autopsie d'un sujet mort d'un mal

de MONGE et qui souffrait de cyphoscoliose.

L'autopsie a permis d'observer :

- . une hypertrophie ventriculaire droite plus sévère que chez les sujets sains à cette altitude.

- . des artères pulmonaires dont la média est le siège d'une muscularisation plus importante que chez les sujets sains d'altitude. Les artères pulmonaires et les artérioles sont le siège de petits thrombus récents ou déjà organisés.

- . un oedème généralisé avec cyanose.

- . une hyperplasie du cortex surrénal.

8 - PHYSIOPATHOLOGIE

La moins bonne oxygénation du sang artériel peut répondre de deux mécanismes, hormis la baisse de la pression partielle alvéolaire de l'oxygène due à l'altitude.

Le premier est une baisse de la diffusion alvéolo-capillaire, le deuxième une hypoventilation alvéolaire.

Les auteurs admettent qu'il y a une hypoventilation alvéolaire qui va entraîner une hypoxie alvéolaire chronique. L'hypoxie sanguine va être responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire en rapport avec la muscularisation des artères pulmonaires. Les manifestations hématologiques et neurologiques seraient la conséquence de l'hypoxémie.

L'hypoventilation alvéolaire serait en rapport avec une perte de la sensibilité des centres respiratoires au CO₂ (HURTADO 1942 - 76). Il pourrait aussi être lié à une insensibilité irréversible des récepteurs périphériques au stimulus hypoxique. L'hypertrophie des glomus carotidiens observée chez les résidents d'altitude et plus particulièrement chez les sujets atteints de mal de MONGE serait un bon reflet de cette insensibilité à l'hypoxie (LAIDLER et KAY 1975 b - 93).

9 - TRAITEMENT

Le seul traitement efficace consiste dans la descente rapide à basse altitude. Après deux mois toutes les anomalies sanguines et vasculaires ont disparu.

A l'opposé de l'oedème aigu pulmonaire de haute altitude, l'administration d'oxygène n'entraîne qu'une baisse minime de l'hypertension artérielle pulmonaire et qu'une augmentation minime de la saturation artérielle en oxygène.

La saignée apporte une légère baisse de l'hypertension artérielle et une

petite amélioration de l'oxygénation artérielle.

Selon MONGE et MONGE le retour à haute altitude expose le sujet à une récurrence (1966 - 110).

10 - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Ce qui est frappant c'est que la maladie de MONGE ne survient que dans les ANDES, à part un seul cas décrit aux ETATS-UNIS ; aucun cas n'a été observé en HIMALAYA. On s'est posé la question de savoir si le climat n'était pas responsable ; en effet les ANDES ont un climat très humide et brumeux qui pourrait prédisposer à la bronchite chronique, de plus du fait des nombreuses exploitations minières, il existe un important en poussiérage.

11 - DESCENTE A BASSE ALTITUDE

Avec la descente à basse altitude, les symptômes disparaissent rapidement, de même la cyanose. Le volume cardiaque se réduit et la déviation droite de l'électrocardiogramme revient à la normale. Après deux mois à basse altitude, le rythme cardiaque se ralentit, de même que l'hématocrite et l'hémoglobine qui reviennent à leur valeur habituelle. La pression artérielle pulmonaire diminue lentement. La saturation artérielle en oxygène augmente. Le volume sanguin très élevé (150 à 210 ml/kg) se réduit rapidement pour atteindre une moyenne de 120 ml/kg ; ceci est lié à la baisse de l'hématocrite. Il y a une petite élévation du volume plasmatique qui passe de 40 à 60 ml/kg ; cette augmentation secondaire du volume plasmatique pourrait être responsable de l'œdème aigu pulmonaire de haute altitude qui survient chez le résident lors de son retour après un long séjour à basse altitude (HURTADO 1942 - 76).

CONCLUSIONS

Les données bibliographiques concernant la physiologie et la pathologie en haute altitude sont nombreuses, dispersées et parfois contradictoires.

Durant l'acclimatement les réponses physiologiques sont bien connues alors que la physio-pathologie du mal aigu des montagnes reste mystérieuse : l'oedème cérébral semble responsable de la plus grande partie des troubles observés, bien qu'aucune mesure portant sur le degré d'hypertension intracrânienne au cours du mal aigu des montagnes n'ait été relatée.

Pourtant une meilleure connaissance de cette physiopathologie permettrait de pratiquer une sélection des sujets présentant des risques et d'étudier un traitement à visée prophylactique.

L'hypertension artérielle pulmonaire toujours présente en haute altitude à un degré modéré, peut par son intensité, aboutir chez certains sujets particulièrement sensibles, à des accidents avec oedème aigu pulmonaire. Mais là encore la physio-pathologie et les possibilités prophylactiques sont les plus incertaines. L'hypoxie à elle seule ne permet pas d'expliquer les troubles et fait intervenir des facteurs favorisants tels que l'exercice musculaire, le froid, des sensibilités individuelles et ethniques.

Le sujet né et vivant en altitude (highlander) constitue le meilleur modèle d'adaptation comme en témoigne la valeur élevée de leur VO₂ max comparée à celle de sujets témoins acclimatés. Malgré cela il n'est pas à l'abri de troubles interprétés comme liés à un excès des réponses adaptatives et aboutissant au mal chronique des montagnes (mal de Monge). La réponse érythrocytaire aboutit à une polyglobulie excessive avec hématokrite souvent supérieur à 75 % associé à une hyposensibilité respiratoire à l'hypoxie, anormale.

La fréquentation croissante de montagnes très élevées, ainsi que le développement des moyens de transport modernes permettant d'atteindre rapidement des régions élevées, entraînent une recrudescence de la pathologie de la haute altitude qui pourrait être limitée par le respect des quelques règles préventives élémentaires.

Le traitement qui peut se résumer dans la plupart des cas à l'oxygénothérapie amène le plus souvent une disparition rapide et sans séquelle des troubles.

Il faut enfin insister sur le fait que la biologie d'altitude pourrait permettre de mieux connaître le physio-pathologie des maladies chroniques au niveau de la mer ayant pour dénominateur commun l'hypoxie chronique (insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie congénitale cyanogène).

Elle pourrait enfin ouvrir de nouveaux horizons dans les recherches physio-

pathologiques et thérapeutiques de maladies telles que l'athérosclérose et ses conséquences, l'insuffisance coronaire et l'infarctus du myocarde ; on a vu en effet que l'hypoxie chronique d'altitude induisait des réponses favorables au niveau de la vascularisation et du métabolisme myocardique.

Le Président de la thèse,

J.F. CIER

VU et PERMIS d'IMPRIMER

VU, le Doyen de l'UER

LYON, le 20 février 1979

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des études médicales,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AOKI V.S. & ROBINSON S.M. (1971)
Body hydratation and the incidence and severity of acute mountain sickness.
J. App. Physiol. 31 363.
- 2 - ARIAS STELLA J. (1966)
Mechanism of pulmonary arterial hypertension,
dans Life at High Altitude.
Scientific Publication n° 140, Washington ; Pan Am. Hlth. Org.
- 3 - ARIAS STELLA J. (1969)
Human carotid body at high altitude,
Item 150, dans The Sixty-ninth programme and abstraste of the American
Association of Pathologists and Bacteriologists, San Francisco California.
- 4 - ARIAS STELLA J. (1971)
High altitude physiology, cardiac and respiratory aspects.
Ciba Foundation Symposium édité par Porter & Knight. Churchill Livingstone, pp. 149-157.
- 5 - ARIAS STELLA J. & KRUGER H. (1963)
Pathology of high altitude pulmonary oedema.
Arch. Path. 76 147.
- 6 - ARIAS STELLA J., KRUGER H. & RECEVAREN M.D. (1973)
Pathology of chronic mountain sickness.
Thorax 28 701.
- 7 - ARIAS STELLA J. & RECAVAREN M.D. (1962)
Right ventricular hypertrophy in native children living at high altitude.
Am. J. Pathol. 41 55.
- 8 - ARIAS STELLA J. & SALDANA M. (1963)
The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes.
Circulation 28 915.
- 9 - ARIAS STELLA J. & VALCARCEL J. (1973)
The human carotid body at thigh altitudes.
Path. Microbiol. 39 292.

- 10 - ASTE-SALAZAR J. & HURTADO A. (1944)
The affinity of hemoglobin for oxygen at sea level and at high altitude.
Am. J. Physiol. 142 733.
- 11 - BAIKIE A.G. (1970)
A Companion to Medical Studies
2 chap. 33 Oxford : Blakwell Scientific Publications.
- 12 - BARCROFT J. (1925)
The respiratory function of the blood Lessons from High Altitude.
Cambridge University Press.
- 13 - BARER G.R. (1963)
The mechanism of the increased vasculatur resistance caused by hypoxaemia
in both collapsed and ventilated lungs.
J. Physiol. 169 102 p.
- 14 - BARRIE S.E. & HARRIS P. (1976)
Effects of chronic hypoxia and dietary restriction on myocardial enzyme
activities.
Am. J. Physiol.
- 15 - BECKER E.L., SCHILLING & HARVEY (1957)
Renal function in man acclimatized to high altitude.
J. appl. Physiol. 10 79.
- 16 - BENESCH E.L. & BENESCH R.E. (1967)
The effects of organic phosphates from the human erythrocyte on the al-
losteric properties of haemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26 162.
- 17 - BERGOFSKY E.H. (1969)
Ions and membrane permeability in the regulation of the pulmonary circula-
tion.
dans : The Pulmonary Circulation and Interstitial Space. Edité par Fisch-
man à Hecht University of Chicago Press.
- 18 - BERLIN N.H., REYNAFARGE C. & LAWRENCE J.H. (1954)
Red cell life span in the polycythaemia of high altitude.
J. appl. Physiol. 7 271.
- 19 - BETZ (1965)
Adaptation of regional blood flow in animals exposed to chronic altera-
tions of PO₂ and PCO₂.
Acta. Neurol. Scand., suppl. 14 121-128.
- 20 - BIORCK G. (1949)
On myoglobin and its occurence in man.
Acta Med. Scand., suppl. 226 133.
- 21 - BOHR C. (1904)
Theoretische behandlung der quantitativen verhältnisse bei der sauerstaf-
faufnahme des hämoglobins.
Lentralhatt für Physiologie 17 682.

- 22 - CARSON R.P., EVANS W.O., SHIELDS J.L. & HAMMON (1969)
Symptomatology, pathophysiology and treatment of acute mountain sickness.
Fed. Proc. Federation of American Society for Experimental Biology 28
1085-1091.
- 23 - CASSIN S., GILBERT R.D. & JONHSON E.M. (1966)
Capillary development during exposure to chronic hypoxia.
Technical Report 66 16 San Antonio, Texas Brooks AFB.
- 24 - CERRETELLI P. (1976)
Métabolisme oxydatif et anaérobique chez le sujet acclimaté à l'altitude ;
dans Colloque Médecine et Haute Montagne : Grenoble 11 et 12 juin 1976 ;
tome III pp. 211-235. Editeur : Fédération Française de la Montagne,
Paris.
- 25 - CERRETELLI P. & MARGARIA R. (1961)
Maximum oxygen consumption at altitude.
Int. Z. Angew. Physiol. 48 460-464.
- 26 - CHANUTIN A. & CURNISH R.R. (1967)
The effects of organic phosphates from the human erythrocyte on the allos-
teric properties of haemoglobin.
Arch. Biochem. Biophys. 121 96.
- 27 - CHIODI H. (1957)
Respiratory adaptation to chronic high altitude hypoxia.
J. appl. Physiol. 10 81.
- 28 - COUDERT J. (1971)
Oedème aigu du poumon de la haute altitude.
Bull. Physiopath. Resp. 7 1303-1318.
- 29 - COUDERT J. (1976)
La circulation pulmonaire du natif de la haute altitude, à La Paz (3 700 m) ;
dans Anthropologie des populations Andines.
INSERM, août 1976, vol. 3, 305-318.
- 30 - COUDERT J. ANTEZANA G. & DURAND J. (1976)
L'oedème aigu du poumon de la haute altitude.
Colloque Médecine et Haute Montagne ; Grenoble 11 et 12 juin 1976, édité
par la Fédération Française de la Montagne, Paris Tome III 261-278.
- 31 - COUDERT J., PAZ ZAMORA M., BARRAGAN, BRIANCON L., SPIELVOGEL & CU-
DKOWICZ (1975)
Regional distribution of pulmonary blood flow in normal high altitude dwellers
at 3 650 m.
Respiration 32 189-209.
- 32 - COUDERT J., PAZ ZAMORA M., ANTEZANA G. & coll. (1975)
Effects of hypoxia and hyperoxia of short duration on the pulmonary circu-
lation of highlanders and lowlanders living at 3 750 m.
In Pulmonary Hypertension. Prog. Resp. Res. 9 173-179.

- 33 - CUMMING & SEMPLE (1973)
Discorders of the respiratory system.
Oxford Blakwell : Scientific Publication.
- 34 - CUNNINGHAM W.I., BECKER F. & KREUZER F. (1965)
Catecholamines in plasma and urine at high altitude.
J. appl. Physiol. 10 79.
- 35 - CUNNINGHAM D.A. & MAGEL J.R. (1970)
The effect of moderate altitude on post-exercise blood lactate.
Int. Z. Angew. Einschl. Arbeits. Physiol. 29 94.
- 36 - DELAR & BOHR (1978)
Oxygen and smooth muscle contraction.
Am. J. Physiol. 214 241-244.
- 37 - DESHPANDE S.S. & DEVANANDAN M. (1970)
Reflex inhibition of monosynaptic reflex by stimulation of type J pulmonary endings.
J. Physiol. 206 345.
- 38 - DIEMER K. & HENN R. (1965)
Kapillarrwennhrung in der hirvinde der ratte unter chronischem sauerstoffmangel.
Die Naturwissenschaften 52 135.
- 39 - DURAND J. (1971)
High altitude physiology : cardiac and respiratory aspects.
Ciba Symposium. Edimburg & London Churchill Livingstone.
- 40 - DURAND J., MARC VERGNES J.P. & COUDERT J. (1972)
Cerebral blood flow in high altitude residents.
9th Interamerican cardiology Meeting ; San Francisco, April 1972.
- 41 - DURAND J., MARTINEAUD J.P., PRADEL M. & MASSOUM M. (1967)
Influence de l'altitude sur les résistances et capacitances vasculaires cutanées de l'homme.
J. Physiol. (Paris) 59 400.
- 42 - EAGAN C.J. (1963)
Introduction and terminology
In "Symposium on Temperature Acclimation".
Fed. Proc. 22 (3) part I 930-932.
- 43 - EATON J.W., BREWER G.J. & GROVER R.T. (1969)
Role of red cell 2-3-diphosphoglycerate in the adaptation of man to altitude.
J. Lab. Clin. Med. 73 603-609.
- 44 - FAURA J., RAMOS J., REYNAFARGE C. & all. (1969)
Effects of altitude on erythropoiesis.
Blood 33 668-676.

- 45 - FINCH C.A. & LENFANT C. (1972)
Oxygen transport in man.
New Engl. J ; Med. 286 407.
- 46 - FINCH C.A., VALE & BROCHE (1969)
Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis in human.
J. appl. Physiol. 27 67-76.
- 47 - FISHMAN A.P., TURINO G.M. & BERGOFSKY E.H. (1957)
The syndrome of the alveolar hypoventilation.
Am. J. Med. 23 333.
- 48 - FRANKLIN K.J., Mc GEE L.E. & ULLMAN E.A. (1951)
Effects of severe asphyxia on kidney and urine flow.
J. Physiol. 112 43.
- 49 - FRED H.L., SCHMIDT A.M., BATES T. & HECHT H.H. (1962)
Acute pulmonary oedema of altitude : Clinical and physiologic observations.
Circulation 25 929.
- 50 - GRANDJEAN (1948)
Physiologie du climat de montagne.
J. Physiol. Paris 40 1A.
- 51 - GRAY G.W., BRYAN A.C., HOUSTON C.S. & RENNIE I.D.B. (1970)
Control of acute mountain sickness.
Aerospace Med. 42 81.
- 52 - GREENWALD I. (1925)
A new type of phosphoric acid compound isolated from blood with some remarks on the effects of substitution and the rotation of L glyceric acid.
J. Biol. Chem. 63 3339.
- 53 - GROVER R.F. (1965)
Pulmonary circulation in animals and man at high altitude.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 127 632.
- 54 - HAAS P. & BERGOFSKY E.H. (1972)
Role of the mast cell in the pulmonary pressor response to hypoxia.
J. Clin. Invest.
- 55 - HARRIS P., CASTILLO Y., GIBSON D., HEATH D. & ARIAS STELLA J. (1970)
Succinic and lactic deshydrogenase activity in myocardial homogenates from animals at high and low altitudes.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 1 189.
- 56 - HARRIS P. & HEATH D. (1977)
The Human Pulmonary Circulation.
2è édition Edinburg & London : Churchill Livingstone.

- 57 - HASLETON P.S., HEATH D. & BREVER D.B. (1968)
Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia.
J. Pathol. Bacteriol. 95 431.
- 58 - HAUGE A. & MELMAN K.L. (1968)
Role of histamine in hypoxic pulmonary hypertension in the rat. II Depletion of histamine, serotonin and catecholamines.
Circulat. Res. 22 385.
- 59 - HEATH D. (1971)
Discussion dans
dans "High Altitude Physiology, p. 54 (voir PENALOZA - 163)
- 60 - HEATH (1973)
The cardiopulmonary system at high altitude.
Medikon 9 10
- 61 - HEATH D., EDWARDS C., WINSON M. & SMITH P. (1973)
Effects on the right ventricle, pulmonary vasculature and carotid bodies of the rat of exposure to, and recovery from, simulated high altitude.
Thorax 28 24.
- 62 - HEATH D. & MACKINNON J. (1962)
Cotton wool granuloma of pulmonary artery.
Br. Heart J. 24 518.
- 63 - HEATH D., MOOSAVI H. & SMITH P. (1973)
Ultrastructure of high altitude pulmonary oedema.
Thorax 28 694.
- 64 - HEATH D. & REID WILLIAMS D. (1977)
Man at High Altitude.
Churchill Livingstone : Edimburg London & New York.
- 65 - HOUSTON C.S. (1960)
Acute pulmonary oedema of high altitude.
New Engl. J. Med., 263 478.
- 66 - HOUSTON C.S. & RILEY R.L. (1947)
Respiration and circulation changes during acclimatization to high altitude.
Am. J. Physiol. 149 565.
- 67 - HUFF R.L., LAWRENCE J.H., SIRI W.E. & coll. (1951)
Effects of changes in altitude on haematopoietic activity.
Medicine 30 197.
- 68 - HULTGREN H.N. (1969)
High altitude pulmonary oedema.
dans Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations. Proceedings of a symposium held at US Army Research Institut of Environmental Medicine ; Natick, Massachussetts 16-17 october 1967.
Hegnauer éditeur Usariem 1969 131-141.

- 69 - HULTGREN H.N., GROVER R.P. & HARTLEY L.H. (1971)
Abnormal circulatory to high altitude in subjects with a previous history
of high altitude pulmonary oedema.
Circulation 44 759.
- 70 - HULTGREN H.N., LOPEZ C.E. & LUNDBERG E. (1964)
Physiologic studies of pulmonary oedema.
Circulation 29 393.
- 71 - HULTGREN H.N., ROBINSON M.C. & WUERFLEIN R.D. (1966)
Overperfusion pulmonary oedema.
Circulation 34, suppl. III 132.
- 72 - HULTGREN H.N., SPICKARD W.B., HELLREGEL J. & HOUSTON C.S. (1961)
High altitude pulmonary oedema.
Medicine 40 289.
- 73 - HULTGREN H.N., SPICKARD W.B. & LOPEZ C. (1962)
Further studies of high altitude pulmonary oedema.
Br. Heart J. 24 95.
- 74 - HURTADO A. (1932)
Studies at high altitude. Blood observations on the Indians natives of
the Andes.
Am. J. Physiol. 100 487.
- 75 - HURTADO A. (1932)
Respiratory adaptations in the Indians natives of the Peruvian Andes.
American Journal of Physical Anthropology 17 137.
- 76 - HURTADO A. (1942)
Chronic mountain sickness.
J.A.M.A. 120 1278.
- 77 - HURTADO A. (1960)
Some clinical aspects of life at high altitude. Ann. Intern. Med. 53 247;
- 78 - HURTADO A. (1960)
Life at high altitude.
Scientific Publication n° 140. Pan Am. Hlth. Org.
- 79 - HURTADO A. (1964 a)
Some physiologic and clinical aspects of life at high altitude ;
dans "Aging of the Lung" édité par Cander & Mayer, New York : Grune &
Stratton 257.
- 80 - HURTADO A. (1964 b)
Animals in high altitudes : resident man. Handbook of Physiology, section
4 : adaptation to environment.
Am. J. Physiol. 843.

- 81 - HURTADO A. (1964)
The Physiological Effects of High Altitude.
Weihe Oxford Pergamon Press éditeur.
- 82 - HURTADO A. (1971)
Discussion dans "High Altitude Pathology".
voir PENALOZA & coll. - 163.
- 83 - HURTADO A., MERINO C. & DELGADO E. (1945)
Influence of anorexia on the haemopoietic activity.
Arch. Intern. Med. 75 284.
- 84 - HURTADO A., ROTTA, MERINO & PONS J. (1937)
Studies of myohaemoglobin at high altitude.
Amer. J. Med. Sci. 194 708.
- 85 - JACKSON F. & DAVIES H. (1960)
The electrocardiogram of the mountainers at high altitude.
Br. Hlth. J. 22 671.
- 86 - JENNETT (1975)
Changes in intracranial pressures during brief exposure to hypoxia in
anesthetized cats.
J. Physiol. 251 (1) 41-42.
- 87 - KAY J.M., WAYMIRE J.C. & GROVER R.F. (1975)
Lung mast cell hyperplasia and pulmonary histamine forming capacity in
hypoxic rats.
Am. J. Physiol. 226 178.
- 88 - KEARNEY M.S. (1973)
Ultrastructural changes in the heart at high altitude.
Path. Microbiol. 39 258.
- 89 - KELLOG R.H. (1964)
Heart rate and alveolar gas in exercise during acclimatization to alti-
tude.
dans : "The Physiological Effects of High Altitude."
Weihe Oxford éditeur.
- 90 - KEYS A., HALL F.G. & BARRON E.S. (1936)
The position of the oxygen curve of human blood at high altitude.
Am. J. Physiol. 115 292.
- 91 - KLAIN (1972)
Acute high altitude stress and enzymal activities in the rat adrenal me-
dula.
Endocrinology 91 1447.
- 92 - KREUZER F., VAN LOOKEREN & COMPAGNE F. (1965)
Resting pulmonary diffusinf capacity for CO₂ and O₂ at high altitude.
J. appl. Physiol. 20 519.

- 93 - LAIDLER P. & KAY J.M. (1975 b)
The effects of chronic hypoxia on the number and nuclear diameter of type 1 cells in the carotid bodies of rats.
Am. J. Pathol. 79 311.
- 94 - LENFANT C. & SULLIVAN K. (1971)
Adaptations to high altitude.
New Engl. J. Med. 284 1298.
- 95 - LENFANT C., TORRANCE J.D. & REYNAFARGE G. (1971)
Shift of the HbO₂ dissociation curve at high altitude : mechanism and effects.
J. appl. Physiol. 90 625.
- 96 - LIZZARAGA L. (1955)
Soroche agudo, edema del pulmon.
An. Fac. Med. Lima.
- 97 - LUFT U.C. (1972)
Principles of adaptation to altitude ;
dans Physiological Adaptations, Desert and Mountain de Yousef & Howarth.
New York & London, Academic Press éditeur.
- 98 - LUNDBERG E. (1952)
Edema agudo del pulmon en el soroche.
Conferencia Asociación Medica de Yauli. Oraya.
- 99 - MARC VERGNES J.P. (1974)
Circulation et métabolisme du cerveau, équilibre acido-basique du LCR
chez le résident d'altitude.
Thèse pour le doctorat d'état en Biologie Humaine, Paris.
- 100 - MARC VERGNES J.P. & DURAND J. (1976)
Troubles neurologiques survenant à l'altitude et circulation sanguine cérébrale :
dans Colloque Médecine et Haute Montagne de Grenoble 11 et 12 juin 1976 ;
édité par la Fédération Française de la Montagne, Paris Tome III 279-295.
- 101 - MARC VERGNES J.P., DROUET L., COUDERT J. & BRIANCON L. (1975)
Temps de transit cérébral et hématocrite chez le résident d'altitude.
Communication à la 43ème réunion de l'Association des Physiologistes ;
Dijon les 26-29 juin 1975.
- 102 - MARTICORENA E., TAPIA F.A., DYER J., SEVERINO J. & coll. (1964)
Pulmonary edema by ascending to high altitudes.
Dis. Chest 45 273.
- 103 - MARTINEAUD J.P., DURAND J., COUDERT J. & SEROUSSI (1969)
La circulation cutanée au cours de l'adaptation à l'altitude.
Pflueger Arch. 20 1026.

- 104 - MENON H.D. (1965)
High altitude pulmonary edema :
New Engl. J. Med. 273 66-73.
- 105 - MERINO C. (1950)
Studies on blood formation and destruction in the polycythaemia of high altitude.
J. Lab. Cli. Med. 34 637.
- 106 - MERINO C. & REYNAFARGE C. (1949)
Bone marrow studies in the polycythaemia of high altitude.
J. Lab. Cli. Med. 34 637.
- 107 - MICHEL C.C. & MILLEDGE J.S. (1963)
Respiratory regulation in man during acclimatization to high altitude.
J. Phys. 168 631.
- 108 - MONGE C.C. (1966)
Natural acclimatization to high altitudes : clinical conditions ;
dans Life at High Altitude.
Scientific Publication n° 140 Washington.
- 109 - MONGE M.C. (1943)
Chronic mountain sickness.
Physiol. Rev. 23 166.
- 110 - MONGE M.C. & MONGE C.C. (1966)
High Altitude Disease,
Mechanism and Management. Springfield Illinois ; Charles C Thomas.
- 111 - MORET P.R. (1971)
Coronary blood flow and myocardial metabolism in man at high altitude.
dans High Altitude Physiology : Cardiac and Respiratory Aspects.
Ciba Foundation Symposium édité par Porter & Knight ; Churchill Livingstone
131.
- 112 - MORRISON, KERST, REYNAFARGE & RAMOS (1963)
Haematocrit and haemoglobin levels in some Peruvians residents from high
and low altitude.
Int. J. Biometeor.
- 113 - Von MURALT A. (1966)
Acquired acclimatization to high altitudes. Life at High Altitude.
Scientific Publication n° 140. Washington. Pan Am. Hlth Org. 53.
- 114 - MUUS P., RIDGWAY P., DOUGLAS J.S., & BOUHUYS A. (1974)
Histamine content of tracheal and lung tissue as a function in rats.
Resp. Physiol. 21 317.
- 115 - NAYAK N.C., ROY S. & NARAYANAN T.K. (1964)
Pathologic features of altitude sickness.
Am. J. Path. 45 381.

- 116 - NOBLE & TAYLOR (1953)
Antidiuretics substances in human urine after haemorrhage, fainting, deshydration and acceleration.
J. Physiol. 122 220.
- 117 - OSKI F.A., GOTTLIEB A.J., DELIVORIA-PAPADOPOULOS M. & MILLER W.W. (1969)
Red cell 2-3-diphosphoglycerate levels in subjects with chronic hypoxaemia.
New Engl. J. Med. 280 1165-1166.
- 118 - OU L.C. & TENNEY S.M. (1970)
Properties of mitochondria from hearts of cattles acclimatized to altitude.
Resp. Physiol. 8 151.
- 119 - PAINTAL A.S. (1955)
Impulses in vagal afferents fibres from specific pulmonary deflation receptors. The response of these receptors to phenyl biguanide potatostarch, 5-hydroxytryptamine and nicotine and their role in respiratory and cardiovascular reflexes.
Quart J. Exp. Physiol.
- 120 - PAINTAL A.S. (1968)
Respiratory reflexes mechanisms and respiratory sensation.
Indian J. Med. Res. 56 1.
- 121 - PAINTAL A.S. (1970)
The mechanism of excitation of type J receptors and the J reflex.
dans Breathing. Herring Bruer Centenary Symposium, London Churchill Livingstone 59.
- 122 - PASQUIS P., LEFRANCOIS R. & GAUTIER H. (1976)
Régulation de la respiration au cours de l'exercice à haute altitude.
Colloque Médecine et Haute Montagne : Grenoble 11 et 12 juin 1976.
Edité par la Fédération Française de la Montagne. Paris Tome III, 241-255.
- 123 - PENALOZA D. (1971)
High Altitude Physiology, Cardiac and Respiratory Aspects.
Ciba Foundation Symposium. Ed. Porter & Knight. Edimburg & London, Churchill Livingstone 169.
- 124 - PENALOZA S., ARIAS STELLA J., SIME F. & RECAVAREN S. (1964)
The heart and pulmonary circulation in children at high altitude. Physiological, anatomical and clinical observations.
Pediatrics 34 568.
- 125 - PENALOZA D., SIME F., BANCHERO N. & GAMBOA R. (1963)
Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes.
Am. J. Cardiol. 11 150.

- 126 - PENALOZA D. & SIME F. (1969)
Circulatory dynamics during high altitude pulmonary oedema.
Am. J. Cardiol. 23 369-378.
- 127 - PENALOZA D. & SIME F. (1971)
Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization.
Am. J. Med. 50 778
- 128 - PENALOZA D., SIME F. & RUIZ L. (1971)
Cor pulmonale in chronic mountain sickness : present concept of Monge disease.
dans High Altitude Physiology, Cardiac and Respiratory Aspects.
Ciba Foundation Symposium. Porter & Knight éditeur.
- 129 - RAECTEGUI-LOPEZ L. (1969)
Soroche chronico, observaciones realizadas en El Cuzco en 30 casos.
Revista Peruana de Cardiologia 15 45.
- 130 - RECAVAREN M.D. (1966)
The preterminal arterioles in the pulmonary circulation of high altitude natives.
Circulation 33 177.
- 131 - RENNIE D. & MORRISSEY J. (1975)
Retinal changes in Himalayan climbers.
Arch. Ophtal. (Chicago) 93 395.
- 132 - REEVES J.T., LEATHERS J.E., EISEMAN B. & SPENCER F.C. (1962)
Alveolar versus hypoxhaemia in the development of pulmonary hypertension.
Medicina Thoracalis 19 369.
- 133 - REYNAFARGE C. (1961)
Pyridine nucleotide oxydase and transhydrogenase in acclimatization to high altitude.
J. Biol. Chem. 237 2851.
- 134 - REYNAFARGE C. (1962)
Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation.
J. Appl. Physiol. 17 301.
- 135 - REYNAFARGE C. (1964)
Haematologic changes during rest and physical activity in man at high altitude ;
dans "The Physiological Effects of High Altitude.
Weihe Oxford Pergamon Press Ed. 73.
- 136 - REYNAFARGE C. & MORRISSON (1962)
Myoglobin levels in some tissue from wild Peruvian resident native to high altitude.
J. Biol. Chem. 237 2861.

- 137 - REYNAFARGE C. & RAMOS J. (1961)
The influence of altitude on changes in intestinal iron absorbtion.
J. Lab. Cli. Med. 57 848.
- 138 - REYNAFARGE C., RAMOS J., FAURA J. & VILLAVENCIO D. (1964)
Humoral control of erythropoietic activity in man during and after altitude exposure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116 649.
- 139 - REYNAFARGE C. & VELASQUEZ T. (1966)
Metabolic and physiological aspects of exercise at thigh altitude. Kinetics of blood lactate, oxygen consumption and oxygen debt during exercise and recovery breathing air.
Fed. Proc. 25 1397-1399.
- 140 - REWICH (1964)
Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics.
Am. J. Physiol. 206 125-135.
- 141 - RICHTER T., WEST J.R., & FISHMAN A.P. (1957)
The syndrome of alveolar hypoventilation and diminished sensitivity of the respiratory center.
New Engl. J. Med. 256 1165.
- 142 - ROY S.B., GULERIA J.S., KHANA P.K., MARCHANDO & PANDE (1969)
Hemodynamic studies in high altitude pulmonary oedema.
Brit. Heart J. 31 52-58.
- 143 - SALDANA M.J., SALEM L.E., & TRAVEZAN R. (1973)
High altitude hypoxia and chemodectomas.
Human Pathology 4 251.
- 144 - SCHULTS W.T. & SWAN K.C. (1975)
High altitude retinopathy in mountain climbers.
Arch. Ophtal. (Chicago) 93 404.
- 145 - SCHUMACHER G.A., & PETAJEAN J.H. (1975)
High altitude stress and retinal hemorrhage.
Arch. Environ. Health 30 127.
- 146 - SEVERINGHAUSS J.W. (1971)
Transarterial leakage : a possible mechanism of high altitude pulmonary oedema.
dans "High Altitude Physiology Cardiac and Respiratory Aspects.
Ciba Foundation Symposium : Porter & Knight ; Churchill Livingstone Ed.
- 147 - SEVERINGHAUSS J.W., BAINTON C.R. & CARCELEN N.A. (1966)
Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man.
Resp. Physiol. 1 308.
- 148 - SEVERINGHAUSS J.W., CHIODI H., EGER & BRANDMASTER (1966 b)
Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal pH in normalization of flow in chronic hypocapnia.
Circ. Res. 20 272-278.

- 149 - SIME F., BANCHERO N., PENALOZA D., GAMBOA R. & coll. (1963)
Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes.
Am. J. Cardiol. 11 143.
- 150 - SINGH I. (1964)
Medical problems during acclimatization to high altitude.
dans "The Physiological Effects of High Altitude".
Weihe Oxford Pergamon Press Ed. 333.
- 151 - SINGH I. & CHOAN I.S. (1972 a)
Abnormalities of blood coagulation at high altitude.
Int. J. Biometeor 16 283.
- 152 - SINGH I. & CHOAN I.S. (1972 b)
Blood coagulation changes at high altitude predisposing to pulmonary hypertension.
Br. Heart J. 34 611.
- 153 - SINGH I., KHANA N.P.K., SRIVASTAVA M.C., LAL M. & ROY S.B. (1969)
Acute mountain sickness.
New Engl. J. Med. 280 175-184.
- 154 - SINGH I. & ROY S.B. (1969)
High altitude pulmonary oedema clinical, hemodynamic and pathologic studies.
dans : "Biomedicine Problems of High Elevations".
Proceedings of a symposium held at US Army Research Institut of Environmental Medicine, Natick, October 1967, Hegnauer Ed. Usariam 93-107.
- 155 - SORENSEN S.C. & SEVERINGHAUSS J.W. (1964 a)
Irreversible insensitivity to acute hypoxia in man born at high altitude.
J. appl. Physiol. 25 217.
- 156 - SUTTON J. (1971)
Acute mountain sickness. An historical review with some experience from Peruvian Andes.
Med. J. Aust. 2 243.
- 157 - TENNEY S.M., REMMERS J.E. & MITHOEFFER J.C. (1964)
Hypoxic hypercapnic interaction at high altitude ;
dans "The Physiological Effects of High Altitude".
Weihe Oxford Pergamon Press Ed. 263.
- 158 - THADANI U., BURROW C., WHITAKER W. & HEATH D. (1975)
Pulmonary veino-occlusive disease.
Quart. J. Med. 43 133.
- 159 - TORRANCE U., LENFANT C., CRUZ J. & MARTICORENA E. (1970)
Oxygen transport mechanisms in resident at high altitudes.
Resp. Physiol. 11 1.
- 160 - TRAMEZZANI J.H., MORITA E. & CHIOCCHI S.R. (1971)
The carotid body as a neuro endocrine organ involved in the control of erythropoiesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68 52.

- 161 - VALDIVIA E. (1958)
Total capillary bed in striated muscle of guinea pigs native to the Peruvian mountains.
Am. J. Physiol. 194 585.
- 162 - VELASQUEZ T. (1964)
Response to physical activity during adaptation to altitude ;
dans : "The Physiological Effects of High Altitude".
Weihe Oxford Pergamon Press Ed. 289.
- 163 - VOGEL J.A. & HARRIS C.W. (1967)
Cardiopulmonary response of resting man during early exposure to high altitude.
J. appl. Physiol. 22 1124.
- 164 - WALTERS J.B. & ISRAEL M.S. (1974)
General Pathology :
Edimburg : Churchill Livingstone Ed. 4th edn. 408.
- 165 - WARD M. (1975)
Mountain Medicine. A Clinical Study of Cold and High Altitude.
Granada Publishing, London Ed.
- 166 - WARREN M., PETERSON D. & DRINKER C. (1942)
The effects of heightened negative pressure in the chest with further experiments upon anoxia in increasing the flow of lung lymph.
Am. J. Physiol. 137 641.
- 167 - WATERLOW J.C. & BUNJE H.W. (1966)
Observations in mountain sickness in the Columbian Andes.
Lancet ii 655.
- 168 - WHAYNE T.F. & SEVERINGHAUSS J.W. (1968)
Experimental hypoxic pulmonary oedema in rat.
J. appl. Physiol. 25 729.
- 169 - WHITTEMBURY J. & MONGE C.C. (1972)
High altitude, haematocrit and age.
Nature 238 278.
- 170 - WILLIAMS E.S. (1959)
Sleep and wakefulness at high altitude.
Brit. Med. J. 1 197.
- 171 - WILLIAMS E.S., HEATH D., KAY, SMITH & HARRIS (1976)
Pulmonary mast cell in rats exposed to hypoxia.
- 172 - WILSON R. (1973)
Acute high altitude illness in mountaineers and problems of rescue.
Ann. Intern. Med. 78 421.

- 173 - WITTEMBERG J.B. (1959)
Oxygen transport : a new function proposed for myoglobin.
Biol. Bull. 117 402.
- 174 - WITTEMBERG J.B. (1966)
Myoglobin facilitated diffusing of oxygen.
J. Gen. Physiol. 49 57.

